

PRODUCTOS NATURALES

SUSTANCIAS Y DROGAS EXTRAIDAS DE LAS PLANTAS

AMERICO ALBORNOZ M.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Dr. AMERICO ALBORNOZ M.

Profesor Titular
de la
Universidad Central de Venezuela
Jefe de la Cátedra de Farmacognosia,
Facultad de Farmacia,
U.C.V.

PRODUCTOS NATURALES:

**ESTUDIO
DE LAS
SUSTANCIAS Y DROGAS
EXTRAIDAS
DE LAS
PLANTAS.**



Publicaciones de la Universidad Central de Venezuela
Caracas, 1980.

*A mi hijo Allan Román
A la Universidad Central de Venezuela
A la Academia Nacional de Medicina*

*“La luz que más aprovecha
a una nación, no es la que se
concentra, sino la que se difunde”.*
Cecilio Acosta

*A mi hijo Allan Román
A la Universidad Central de Venezuela
A la Academia Nacional de Medicina*

*“La luz que más aprovecha
a una nación, no es la que se
concentra, sino la que se difunde”.*
Cecilio Acosta

Las plantas se han utilizado desde siglos como agentes terapéuticos. En nuestro continente americano, los nativos, por su curiosidad innata, conocieron los productos naturales —esto es— compuestos suministrados por la naturaleza. Supieron de muchas plantas nativas de su ambiente natural productoras de sustancias que emplearon como digestivos, febrífugos, antiinflamatorios, sedantes, analgésicos, estimulantes, condimentos, colorantes, perfumes, etc. Hoy en día, esta práctica terapéutica naturista continúa vigente en nuestros pueblos.

En las últimas décadas, se ha intensificado la investigación científica para extraer y separar sustancias con actividad biológica o terapéutica. Así, por ejemplo, durante el año 1978, se publicaron en el mundo numerosos trabajos científicos que informaron de unos 6.500 productos aislados, de los cuales un 40 % era desconocido anteriormente. De este grupo, un 10 % mostró ser potenciales agentes terapéuticos.

Hay muchas clases o categorías de sustancias naturales, productos del metabolismo vegetal, que se han clasificado según su origen, carácter químico, similitud estructural molecular o su acción farmacológica. Así, hallamos: proteínas, vitaminas, carbohidratos, aceites fijos, terpenos, esteroides, alcaloides, flavonoides, fenoles, éteres, saponinas, lactonas, fenilpropanoides, amarólidos, dépsidos, simarubólidos, nitroderivados etc., etc.

Muchas personas suponen que los compuestos obtenidos mediante la síntesis química han marginado a los productos naturales. Pero esto está lejos de la verdad. La síntesis comercial no siempre es facti-

ble técnicamente o recomendable económicamente, debido a los altos costos de producción. Tan solo un 10 % de las sustancias naturales utilizadas en las fórmulas farmacopólicas industriales (patentados) se obtienen por vía de síntesis orgánica. Asimismo, diversos derivados vegetales sirven como materia para posteriores síntesis. Tal es el caso de la diosgenina (saponina esteroideal extraída de los tubérculos de una Dioscorea) la cual, mediante una degradación, origina progesterona y otras hormonas sexuales.

Si nos referimos a investigaciones clínicas, los productos naturales encuentran campos de aplicación: la colchicina en genética, la tetradotoxina en el estudio de la transmisión nerviosa; la ciclopamina en estudios teratogénicos; el LSD en investigaciones de trastornos de la psiquis; la d-tubocurarina en la relajación muscular; la faloidina, para inducir hepatotoxicidad; la bulbocapnina, como relajante muscular de acción central, etc.

La Fitoquímica (Química de las Plantas) provee de herramientas importantes para resolver problemas planteados por diversas disciplinas científicas tales como la genética, fitofisiología, fitopatología, taxonomía, ecología, fitogeografía, paleobotánica etc. Tales procesos metodológicos y sus técnicas operativas, han contribuido a resolver confusos mecanismos de acción hormonal, a buscar orígenes parentales de híbridos, a identificar metabolitos celulares y a dilucidar mecanismos de reacciones biosintéticas.

En el campo de la cosmetología los productos naturales se utilizan en la elaboración de esencias, perfumes y aromáticos.

Los aceites volátiles por sus propiedades antisépticas, contribuyen a la conservación de los preparados cosméticos. Los saponósidos juegan papel importante como emulsionantes, a la vez que son rubefacientes, estimulando los cambios circulatorios de la piel. La vitamina E natural (d-tocoferol) procedente del aceite del germen de trigo, es un excelente antioxidante en cremas, lociones, jabones, champús, etc.

En otras áreas industriales encuentran utilidad los productos naturales en la fabricación de colorantes, fibras, resinas, plásti-

cos, papel, corcho, sustancias tánicas, aceites, etc.

Estas consideraciones nos llevan a la lógica conclusión de que se necesita motivar y recompensar con más ahinco los esfuerzos que acarrea la tarea de analizar especies botánicas. A los investigadores en el área de Productos Naturales deben dotárseles de los recursos financieros y el tiempo suficiente para que puedan dedicarse a planificar, y aplicar los progresos tecnológicos hacia el descubrimiento de nuevas sustancias naturales, potencialmente útiles en los campos médico-farmacéutico, químico e industrial en general.

Es con sumo placer que escribo las siguientes líneas para responder a la solicitud de mi distinguido amigo, el Profesor Américo Albornoz. Nada puede ser más grato a un viejo docente universitario que el aceptar el muy alto honor de prologar la obra de un joven colega, tanto más cuando se trata de un autor cuya trayectoria universitaria es de reconocido relieve. Por ello, agradezco cordialmente la deferencia que tan dilecto amigo ha tenido a bien hacerme. Cuando Albornoz ingresó a la Facultad de Farmacia de la Universidad Central, pertenecía yo aún al cuerpo docente de la misma, en la que había tenido el honroso privilegio de fundar la Cátedra de Farmacología, conservando al mismo tiempo mi cargo y título de Profesor-Jefe de la Cátedra de Farmacología y Toxicología en la Facultad de Medicina, situación ésta en la que venía desempeñándome desde muchos años atrás, ya que son más de cuatro los decenios transcurridos desde la fecha inicial de mi carrera docente universitaria.

Todavía, ya jubilado, sigo pendiente de los hechos y gestas de esa pléyade de jóvenes, fieles a nuestras más nobles tradiciones. Ellos han sabido enfrentar más de un obstáculo, sin dejarse amilanar. Albornoz es un típico ejemplo de lo que puede ser realizado "contra viento y marea". ¡No todo ha sido el andar por un camino de rosas! Grande y avasalladora ha sido la lucha, pero ellos, esos jóvenes idealistas, han tomado plena conciencia de la noble y alta misión que significa la carrera docente universitaria

No es esta la ocasión para enfrascarnos en abstrusas disquisiciones y, en conse-

cuencia, paso de inmediato a presentar al autor.

Fue en ese Estado de Nueva Esparta, denominación tan merecida por la heroicidad de sus pobladores, más específicamente en la isla de "La Margarita", y en su tradicional capital de La Asunción, donde vino al mundo, Américo Albornoz Martínez.

*"Isla de Margarita,
Almà de perla y flor de sal,
Espuma de sol,
A un templo en el mar"**

¡Así cantó un vate margariteño a su tierra natal!

Siempre he creído en la influencia ejercida por el medio ambiente, y nunca he dejado de anhelar que nuestros modernos ecólogos, sociólogos, sicólogos... y otros "ólogos" se dignen prestar algo más de atención a tal influencia. El caso es que el viejo caraqueño que soy ha tenido el inmenso placer de contar entre sus maestros, compañeros y discípulos, a más de un "margariteño" y más que todo quiero dejar constancia de la muy especial afinidad que me une a tan simpática gente. No puedo olvidar las muchas veces que me ha llenado de júbilo el contemplar esa tan antigua villa de La Asunción, fundada en 1524 por Marcelo de Villalobos y reedificada en 1562 por otro Albornoz, don Pedro González Cervantes de Albornoz.

Dejando ahora a un lado tantas y tan hermosas reminiscencias, regreso a nuestra

* Manuel Felipe Rugeles

ciudad de Santiago de León de los Caracas, a donde arribara el joven Albornoz para cursar la carrera universitaria en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. En 1956, tan Ilustre Alma Mater le conferirá el título de Doctor.

Dos años más tarde, será nombrado "Experto Químico Aduanero". Pero comprende entonces el joven farmacéutico y químico que debe él ampliar sus conocimientos. Marcha por tales razones al exterior.

Es así como, en 1961, conquistará el grado y título de "Maestro en Ciencias" (Master of Sciences), con la mención "Fitoquímica", en los Estados Unidos de América, tras haber cursado regularmente los estudios prescritos al efecto por el Massachusetts College of Pharmacy y la Universidad de Harvard.

Previamente había sido aprobado en el Curso de Teoría y Técnicas de la Química Orgánica, llevado a cabo en la Facultad de Ciencias de nuestra Ilustre Universidad Central.

Posteriormente a la obtención de su grado de Maestro en Ciencias, seguirá y culminará con éxito numerosos cursos complementarios organizados y programados por la American Chemical Society, en Portland (Oregón), en 1967, y por la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Carabobo (Valencia, Venezuela) en 1969.

No cabe duda que ese afán de saber, ese "fuego sagrado" del que nos habló Claude Bernard, ha venido ardiendo, como una de sus más hermosas y admirables características, en este Américo Albornoz, autor de la presente obra.

Otra prueba de ello la constituyen los numerosos cursos colaterales (más de una docena), como modestamente los califica él, en los que participó con su habitual éxito.

Como hombre de ciencia integral, no podrá eludir la obligación docente. Desde el mes de enero de 1972, desempeñará el cargo de Profesor Titular en la Universidad Central, tras haber remontado el escalafón docente, tanto en su país de origen como en el exterior, ya que fue "Asistente de Investigación" en la Universidad de Michigan.

Ha participado Albornoz en múltiples

actividades universitarias, y es autor de numerosos trabajos de investigación. En 1977 fue condecorado con nuestra máxima orden universitaria, la "Orden José María Vargas", y en el mismo año ganó por concurso el Premio Sandoz en Farmacia. En este año 1980, recibió la Orden 27 de Junio (2a. Clase).

La presente obra, que me honro en prologar, ha obtenido por unanimidad de los miembros del jurado el "Premio Pedro Penzini Hernández", que ha sido conferida a su autor en la sede de la Academia Nacional de Medicina.

"Productos Naturales: Estudio de las Sustancias y Drogas extraídas de las Plantas", constituye una respuesta a una necesidad concreta que se ha venido planteando a nuestros universitarios.

Es cierto que, en nuestro país, y desde épocas pasadas, han aparecido numerosas publicaciones y monografías relacionadas con la Fitoquímica y la Fitofarmacología. Pero es el caso que los trabajos publicados hasta el presente se hallaban dispersos, y su consulta se hacía muy difícil. Además, muchos de ellos carecían de auténtica originalidad.

El mayor mérito de la obra de Albornoz radica en los siguientes aspectos: tesonera investigación bibliográfica, ordenamiento de las contribuciones publicadas y, sobre todo, originalidad, todo ello presidido por un profundo sentido crítico, ajustado a las normas éticas más sagradas que deben regir la actuación y la conducta del investigador científico.

Por éstas y muchas otras razones, abrigo la firme esperanza de que la obra que me honro en presentar sea del agrado y digna de la aprobación unánime de todos aquellos que se interesan en la materia tan brillantemente tratada por el Profesor Albornoz.

Al aplaudir la decisión del Jurado que ha tenido a bien premiarle, me es más grato añadir mi modesta, pero cordial y sincera congratulación al autor, a quien deseo que prosigan sus triunfos. Tal es la aspiración de un viejo Maestro, a quien honran más los triunfos de sus discípulos que los suyos propios.

Marcel Granier-Doyeux, M.d. Ph. B.
Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales.

Nació este libro como respuesta a una necesidad apremiante: suministrar a profesores, estudiantes, investigadores, especialistas y estudiosos del mundo vegetal, un texto donde encontrar integrados los múltiples aspectos concernientes a la vida de las plantas, aspectos que hasta ahora han permanecido dispersos, imprecisos o ignorados, facilitando de esta manera la uniformidad de criterios y perspectivas, y allanando el camino a las fuentes de documentación relativa al mundo de los productos naturales.

La preparación de esta obra la he desarrollado desde hace algunos años como cosecha de mi experiencia en la docencia universitaria, producto del diálogo y la discusión académica, afianzándome en sugerencias de especialistas, tanto del ámbito nacional como fuera del mismo. Así, confrontando la realidad, he estructurado este acopio de conocimientos pertinentes a los productos de origen vegetal, labor que considero idónea y oportuna, pero de ninguna manera perfecta o definitiva.

Se alcanza aquí, un equilibrio entre los enfoques clásico y moderno, esto es, integrando los aspectos botánicos y farmacológicos con la orientación química que estudia las rutas biogénicas y las interrelaciones de estructura y función de los diversos compuestos naturales.

Esta integración está plasmada en un lenguaje fluido, preciso, comprensible, profusamente acompañado de ilustraciones cónsonas y complementarias.

La obra está estructurada en dos partes:

Parte I, que permite: a) enumerar y reconocer las fuentes naturales para la obtención de sustancias biológica y farmacoló-

gicamente activas; b) describir las características físicas y químicas de estas sustancias, sus orígenes e interrelaciones biogénicas y sus roles en la fisiología del vegetal; c) facilitar la comprobación de la calidad de las drogas; d) establecer y analizar la correlación de aquellos conocimientos de las ciencias básicas (química, física, biología) dirigidos a la comprensión global de las plantas como seres vivos.

La Parte II cubre estrategias metodológicas adecuadas y técnicas experimentales conducentes a la detección, extracción, fraccionamiento, separación, purificación, identificación, elucidación estructural y análisis cuantitativo de los productos naturales más importantes y de mayor aplicación en el repertorio médico farmacéutico.

Al final de cada capítulo, se inserta una sección de Problemas, con el propósito de plantearle al lector un reto a su creatividad y para ejercitar su capacidad cognoscitiva. Se incorpora también una sección de Lecturas Suplementarias, formada por referencias bibliográficas selectas, que contribuirán a ampliar los tópicos cubiertos en cada capítulo.

Al final de la obra se insertan varios Apéndices. Resaltan el Apéndice A y Apéndice B, los cuales examinan la actividad farmacológica de los fitofármacos y plantas medicinales comunes. El Apéndice D comprende plantas y derivados utilizados en el campo de la Cosmetología. El Apéndice F, proporciona instrucciones para preparar soluciones analíticas y reactivos de identificación. El Apéndice H suministra una selecta y reciente bibliografía que abarca diversos aspectos concernientes al estudio

de las plantas y que beneficiará a los lectores que quieran ahondar en determinados temas.

Tengo fe que esta publicación resultará indispensable para motivar y reforzar la creciente inclinación a actualizarse en lo referente a Productos Naturales mostrada por farmacéuticos, químicos, agrónomos, botánicos, biólogos, médicos, ingenieros

forestales, ecólogos, naturistas, industriales y personas ávidas de una integral comprensión y conocimiento del mundo de las plantas.

*Américo Albornoz M.
Septiembre, 1980*

El Autor desea expresar su cabal gratitud a quienes han aportado su colaboración para cristalizar la edición e impresión de esta obra:

A las dignas y respetables autoridades de la Universidad Central de Venezuela: Dr. Ernesto Díaz Montes, Ex-Vicerrector Académico; Dr. Hernán Pifano, ex-Director de la Organización de Bienestar Estudiantil (O.B.E.); Dr. Angel Hernández, actual Vicerrector Académico; Dr. Luis Jordán, Director de O.B.E.; Dr. Miguel A. López C, Decano y Dr. Cándido Ordaz, Director, y al honorable Consejo de la Facultad de Farmacia, por haber apoyado y garantizado el financiamiento de la presente edición.

Al Dr. Marcel Granier-Doyeux, ilustre Presidente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales, Individuo de Número y ex-Presidente de la Academia Nacional de Medicina, y actual Presidente de la Comisión contra el Uso Indebido de las Drogas, por haberme concedido el singular privilegio de prologar esta obra, plasmando su hidalgo estilo literario, en párrafos cargados de cálidas vivencias.

Al Dr. Eliodoro Palacios Mendoza, meritorio profesor de Química, de la Universidad Central de Venezuela y del Instituto Universitario Pedagógico de Caracas, quien redactó en su totalidad el Capítulo 9, de Estereoquímica, diseñado para facilitar al lector la comprensión de los

principios básicos que están implicados en las interacciones moleculares de los sistemas vivientes.

Al Dr. Mahabir Gupta, Profesor de Farmacognosia de la Universidad de Panamá; al Dr. José Nicolás Domínguez, Profesor de Síntesis Orgánica; a la Dra. Rachel de Espíndola, Profesora de Farmacognosia, y a la Prof. Milena Delgado, investigadora en el área de la Fisiología Vegetal, todos colegas de la Facultad de Farmacia de la U.C.V., quienes gentilmente se tomaron la tarea de leer el manuscrito de ciertos capítulos, favoreciéndome con sus observaciones y comentarios.

Al Departamento de Audiovisual y Artes Gráficas de la Facultad de Farmacia de la U.C.V., y deferentemente a su eficiente y amable Jefe, el Profesor José Luis García del Moral, quien diseñó la portada del libro, y estructuró parte del material gráfico, plasmando su rico ingenio artístico con relevante espontaneidad.

Al Dr. José Lorenzo Prado, honorable Secretario de la Academia Nacional de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales, meritorio profesional de la farmacia y la química, quien ha sido clave dinámica para alentar la pronta impresión de este libro, una vez que el mismo fue galardonado con el Premio de la Academia Nacional de Medicina, "Dr. Pedro Penzini Hernández", 1980.

CONTENIDO

PARTE I

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES, CONCEPTOS Y DESCRIPCIONES

PAGINA

CAPITULO 1	3
EL PASADO DEL PRESENTE DE LAS DROGAS NATURALES	
Tiempos antiguos. Edad Media, Edad Moderna. Edad Contemporánea.	
Las Ciencias Naturales, la Materia Médica y la Fitoquímica en sus comienzos en Venezuela.	
CAPITULO 2	15
LAS PLANTAS Y SU INFLUENCIA EN EL PROCESO HISTORICO DE LA CIVILIZACION HUMANA	
La Revolución Económica. El Descubrimiento de América y la exploración de otras tierras. El desarrollo de la Agricultura. Plantas expandidas y cultivadas en diversas latitudes.	
CAPITULO 3	27
INTERDEPENDENCIA HOMBRE-VEGETAL	
Disciplinas científicas que estudian a las Plantas. Especies del Viejo Mundo y del Nuevo Continente. Procesos económicos y usos tecnológicos. Valor Estético y Equilibrio Ecológico.	
CAPITULO 4	37
LAS PLANTAS MEDICINALES, LA FITOQUIMICA Y LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	
Los remedios nativos de uso popular. Los Productos o Especialidades Farmacopólicas elaboradas con materia prima derivada de plantas. Estadísticas comparativas.	
CAPITULO 5	45
FARMACOGNOSIA Y FITOQUIMICA: SUS ALCANCES	
Importancia de estas disciplinas académicas. Divisiones que comprende la Farmacognosia. Clasificación de las Drogas Naturales. Los Productos Naturales como Fuentes Potenciales de Drogas. Operaciones Preliminares practicadas a los Fitofármacos. Valoración de las Drogas.	

CAPITULO 6	55
LAS PLANTAS SON SERES VIVOS: FISILOGIA VEGETAL	
Características de un ser viviente. Composición química del Protoplasma.	
Reacciones químicas protoplasmáticas. Propiedades físicas del Protoplasma.	
Clasificación de vegetales. Cadenas alimenticias. Procesos energéticos.	
CAPITULO 7	69
PROCESOS METABOLICOS PRIMARIOS: FOTOSINTESIS	
Cloroplastos y Clorofila. Factores que afectan el proceso de Fotosíntesis.	
Fases de la Fotosíntesis. Síntesis por deshidratación.	
CAPITULO 8	81
BIOSINTESIS DE METABOLITOS CELULARES	
Metabolitos Primarios y Secundarios y su interrelación. Roles de los metabolitos.	
Papel de las enzimas. Métodos de estudio de los Procesos Biosintéticos. Postulación de vías biosintéticas. Compuestos marcados. Cultivos de Tejidos. Precusores biogenéticos. Reacciones químicas involucradas en los procesos biogenéticos. Importancia del estudio de la Biosíntesis.	
CAPITULO 9	99
ESTEREOQUIMICA DE LAS MOLECULAS DE LA NATURALEZA	
Conceptos Básicos. Connotaciones y terminología. Enantiómeros y Diastereoisómeros. Átomos pseudoquirales. Modificación Racémica. Grupos enantiotópicos y Diastereotópicos. Configuración. Conformación. Estereoquímica de Productos Naturales.	
CAPITULO 10	127
QUIMIOTAXONOMIA O TAXONOMIA MOLECULAR	
Principios Generales. Aplicaciones en la Ciencia. Quimiotaxonomía y Biogénesis. Métodos de los Estudios Quimiotaxonómicos. Dificultades que se presentan.	
CAPITULO 11	135
CARBOHIDRATOS	
Estructura molecular. Clasificación de Carbohidratos. Reacciones químicas de los Monosacáridos. Polisacáridos Homogéneos y Mixtos. Elucidación de estructuras de carbohidratos. Biosíntesis de Carbohidratos. Plantas fuentes de Carbohidratos.	
CAPITULO 12	155
ACIDOS ORGANICOS	
Fisiología de los ácidos en tejidos vegetales. Translocación de ácidos. Clasificación y Biosíntesis de Ácidos Orgánicos. Fuentes naturales.	
CAPITULO 13	165
ALCALOIDES	
Conceptos. Características Generales de Alcaloides. Rol de Alcaloides en las Plantas. Distribución en el Reino Vegetal. Translocación. Propiedades Físicas y Químicas. Detección e Identificación. Nomenclatura. Clasificación. Biosíntesis. Actividad Farmacológica. Fuentes Naturales.	
CAPITULO 14	203
TERPENOS Y ACEITES VOLATILES	
Localización "in situ" de las esencias. Diferencias con los aceites fijos. Composición química de los aceites volátiles. Características generales. Clasificación de los Aceites Volátiles. Terpenos y Terpenoides: Nomenclatura. Variaciones Estructurales. Distribución en la Naturaleza. Biosíntesis. Actividad Fisiológica. Aromáticos y Especies. Importancia.	

CAPITULO 15	225
ESTEROIDES	
Conceptos. Nomenclatura. Consideraciones estereoquímicas. Hidrocarburos Patrones. Actividad Optica. Clasificación. Biosíntesis. Propiedades Físicas y Químicas. Distribución en la Naturaleza. Importancia en Farmacia.	
CAPITULO 16	241
GLICOSIDOS	
Conceptos. Estructuras Glicosídicas. Azúcares Glicosídicos. Clasificación. Biosíntesis. Compuestos Fenólicos y su gran importancia dentro del grupo. Fuentes Naturales. Propiedades Físicas y Químicas. Variaciones Estructurales. Aplicación en Terapéutica.	
CAPITULO 17	267
TANINOS	
Conceptos. Evolución de los Taninos en los Tejidos Vegetales. Características Generales. Complejos Tanoproteicos. Clasificación. Biosíntesis. Fuentes Naturales. Actividad Terapéutica.	
CAPITULO 18	277
ANTIBIOTICOS	
Conceptos. Agentes biodinámicos de origen microbiano. Significación fisiológica de los Antibióticos. Estado Natural. Mecanismos de Acción. Clasificación. Biogénesis. Producción Industrial. Usos y efectos adversos. Resistencia. Búsqueda de nuevos antibióticos.	
CAPITULO 19	297
PLANTAS Y SUS DERIVADOS CON EFECTOS SOBRE LA PSIQUIS	
Reflexiones conductuales sobre consumo de psicotrópicos. Clasificación farmacodinámica de psicotrópicos. Fuentes naturales. Aplicaciones.	
CAPITULO 20	323
AGENTES NATURALES CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL	
Conceptos. Investigación de drogas antitumorales. Tipos de Compuestos de Origen Natural. Clasificación de sustancias antineoplásicas. Aplicaciones Terapéuticas.	
CAPITULO 21	337
PLANTAS TOXICAS	
Tipos de Tóxicos. Susceptibilidad orgánica a las plantas venenosas. Clasificación de plantas venenosas comunes en Venezuela. El Hábito de Fumar como problema psicosocial.	

PARTE II

METODOLOGIAS Y TECNICAS APLICADAS

INSTRUCCIONES

CAPITULO 22	357
LA INVESTIGACION FITOQUIMICA	
Secuencia del Proceso de la Investigación Fitoquímica. Operaciones preliminares. La Documentación Bibliográfica. Examen Macroscópico y Microscópico de las drogas crudas.	

CAPITULO 23	373
EL "SCREENING" FITOQUIMICO. ENSAYOS Y DETERMINACIONES GENERALES	
La Detección de constituyentes activos contenidos en los tejidos vegetales.	
Técnicas de análisis microquímico. El "Screening" o discriminación de la diversidad de categorías o grupos de compuestos naturales. Ensayos generales para las drogas crudas. Fluorescencia.	
CAPITULO 24	391
EXTRACCION Y SEPARACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS VEGETALES	
Factores a estimar en este proceso. Técnicas extractivas. Fraccionamiento del extracto total. El aislamiento o separación de sustancias individuales. La distribución en solventes no miscibles. Separación múltiple. Técnicas cromatográficas. El "screening" farmacológico.	
CAPITULO 25	423
CARACTERIZACION E IDENTIFICACION DE SUSTANCIAS.	
DETERMINACION DE ESTRUCTURAS MOLECULARES	
Técnicas de Purificación de sustancias aisladas. Elucidación de la Estructura molecular mediante técnicas espectroscópicas. Ultravioleta. Infrarrojo. Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas. Confirmación de Estructuras.	
CAPITULO 26	447
EXTRACCION, ANALISIS Y CARACTERIZACION DE CARBOHIDRATOS Y ACIDOS ORGANICOS	
La separación de los azúcares glicosídicos. Caracterización. Polisacáridos. Extracción y Valoración de Acidos Orgánicos.	
CAPITULO 27	457
EXTRACCION, ANALISIS Y CARACTERIZACION DE GLICOSIDOS	
Extracción General de Glicósidos. Inactivación de Enzimas. Caracterizaciones. Ejemplos Típicos de Análisis.	
CAPITULO 28	475
EXTRACCION, ANALISIS Y CARACTERIZACION DE ALCALOIDES	
Extracción General de Alkaloides. Estimación Cuantitativa. Reactivos Alcaloidales. Análisis específicos para ciertas especies de importancia medicinal.	
CAPITULO 29	503
EXTRACCION, ANALISIS Y CARACTERIZACION DE ACEITES ESENCIALES	
Extracción de los aceites volátiles contenidos en órganos vegetales. Separación de sus constituyentes. Identificación de éstos. Ejemplos claves. Extracción de Resinas.	
CAPITULO 30	519
EXTRACCION, ANALISIS Y CARACTERIZACION DE ESTEROIDES, PIGMENTOS, TANINOS Y COMPUESTOS MISCELANEOS	
Métodos generales de extracción y Separación. Reacciones coloreadas de identificación. Técnicas cromatográficas aplicadas. Características Espectroscópicas.	

APENDICES

	PAGINA
A. FITOTERAPIA: PLANTAS MEDICINALES DE FRECUENTE USO	531
B. GUIA FARMACOLOGICA DE PLANTAS MEDICINALES	551
C. GUIA MORFOLOGICA DE PLANTAS MEDICINALES	555
D. FITOCOSMETOLOGIA: PLANTAS Y DERIVADOS UTILIZADOS EN COSMETOLOGIA	561
E. ANTIBIOTICOS DE ELECCION EN TERAPEUTICA	575
F. SOLUCIONES Y REACTIVOS ANALITICOS	583
G. GLOSARIO DE TERMINOS FARMACOLOGICOS	591
H. BIBLIOGRAFIA SELECTA RECOMENDADA	595

PARTE I

CONTENIDO

**PRINCIPIOS
FUNDAMENTALES,
CONCEPTOS
Y
DESCRIPCIONES**

CAPITULO 1

EL
PASADO
DEL
PRESENTE
DE LAS
DROGAS NATURALES



Entre los siglos V al XII de la era cristiana, los monjes fueron entrenados como apotecarios. Cultivaron plantas medicinales en los jardines monásticos, preservando los conocimientos terapéuticos durante tal época. (Dibujo de la serie "Historia de la Farmacia en gráficas", patrocinada por Parke, Davis & Co.)

I. TIEMPOS ANTIGUOS

A. EPOCA PREHISTORICA

El hombre, desde el comienzo de su existencia, se ha visto en la necesidad de procurarse alimentos y medicamentos, lo que comenzó probablemente, probando una y otra vez o también observando el hábito de los animales salvajes cuando discriminaban las plantas, escogiendo las adecuadas para su nutrición y evitando las venenosas. No cabe duda que los humanos han tenido que experimentar situaciones desagradables para conocer las plantas beneficiosas. Cuando una especie se comprobaba que tenía acción beneficiosa en un individuo, se le daba a otro, y si se notaba el mismo efecto sobre éste, entonces se aceptaba y generalizaba su consumo. El conocimiento de la interrelación hombre, animales y plantas, surgió en estos pueblos primitivos.

En los vestigios de las antiguas ciudades lacustres de Alemania, Austria, Suiza e Italia correspondiente a la edad de piedra (unos 5.000 años A.C.) y a la edad de bronce (alrededor de 800 años A.C.), se han encontrado restos de granos y frutas.

De excavaciones arqueológicas en el Norte de México y Sur de Texas se han recolectado materiales calificados de haber sido utilizados unos 1.500 años A.C., entre ellos, las habas rojas tóxicas del género *Sophora*, posiblemente empleadas en ceremoniales para inducir alucinaciones.

B. EGIPTO

Unos 2.300 años A.C., los egipcios cultivaban a las orillas del Nilo, el ricino, el lino y el cáñamo. Asimismo, importaban desde el Oriente áloe, sándalo, incienso y ébano, entre otros. El conocimiento sobre las plantas medicinales estuvo tan desarrollado entre estos pueblos, que la palabra griega *Pharmakon* (medicamento o veneno), se cree deriva de la palabra egipcia *Pharma-kei*, que significa *portador de la seguridad*.

Los documentos más importantes dejados por los egipcios son los papiros. El papiro de Ebers escrito unos 1.550 años A.C. (dinastía XVIII), fue hallado en una tumba cerca de Tebas. Es un largo rollo de unos 20 metros de longitud, dividido en 110 columnas donde se describen diversas enfermedades, enunciando su diagnóstico y tratamiento. Allí se mencionan: aceite de oliva, azafrán, corteza de granado, aceite de ricino, mirra, incienso, estoraque, acacia, lechuga, canela, comino, cannabis, opio, cicuta, enebro y levadura.

C. ASIA MENOR

La civilización de los asirios, babilonios y fenicios quedó reflejada en el *Código de Hammurabi* (2.500 años A.C.), que contiene un reglamento laico para desligar la medicina del ámbito sacerdotal. El rey asirio Asurbanipal (unos 650 A.C.), fundó una biblioteca en la ciudad de Nínive, que constaba de unos 30.000 ladrillos de escritura cuneiforme, de los cuales unos 200 se circunscribían al uso de plan-

tas medicinales. Se elaboraban aguas aromáticas, cremas y tinturas.

Los fenicios se dieron al comercio y a la navegación, traficando con incienso, éstoraque, mirra, especias, vid y cereales.

D. INDIA

Ha tenido una fitoterapia muy peculiar a su rica flora. Se conocen publicaciones que hablan de la práctica médica y la administración de medicamentos en formas farmacéuticas como extractos, tinturas, elixires y esencias; utilizaban mucho el sándalo, la canela, el cardamomo, otras especias y resinas.

E. CHINA

Se abastecía exclusivamente de sus propias plantas por la riqueza de su flora. Los tratados sobre yerbas se denominan *Pentsao*, siendo el más antiguo el escrito por el Emperador Shen-ming, unos 2.700 años A.C., que contiene descritas 365 drogas, una para cada día del año.

F. AMERICA INDIGENA

Antes del Descubrimiento, en el continente americano se cultivaban más de 20 plantas alimenticias (Ver Cap. 2). En México, los aztecas conocían el uso de más de 1.200 plantas. Hernán Cortés, fue curado de una herida en la cabeza, por médicos nativos; en una de sus cartas a Carlos V, en 1552, Cortés pidió que no se enviasen médicos a *Nueva España* ya que el "arsenal terapéutico indígena era suficiente". En muchos sitios como Chapultepec y Tenoxiclán existieron jardines fundados en épocas muy remotas. Los españoles enriquecieron su conocimiento de la medicina local a través del manuscrito de Juan Badiani (nativo educado por los misioneros), dedicado al Dr. Francisco Hernández, médico explorador por nombramiento del Rey Felipe II, en 1571.

En el imperio incaico también existió un impresionante desarrollo de la medicina. Los farmacognostas llamados *hampi kamayok* tenían a su cargo la búsqueda de drogas naturales. De este acervo hoy día nada se sabe por la desidia de los conquistadores en recopilar tales conocimientos. *La Teoría de las Signaturas* fue

concebida y practicada también por los indígenas americanos, siendo curioso que esta doctrina de Paracelso en el siglo XVI, coincidiera con los conocimientos de gentes en estas tierras tan lejanas. En esta medicina primitiva había una marcada influencia del misticismo religioso; todo se acompañaba de danzas rituales, exorcismos, usos de amuletos y ensalmes para alejar las entidades que producían males; las curaciones se obtenían a base de la fe del enfermo y de la pureza de los materiales empleados.

G. GRECIA

En la antigua Grecia la medicina tuvo un carácter sacerdotal, ejercida en los templos. En el año 462 A.C., la civilización griega tuvo su mayor apogeo y de esa época son los representantes siguientes:

Teofrasto

Reemplazó a Aristóteles en su *Liceum*, en cuyo jardín cultivaba unas 450 especies; es quizás el más antiguo de que se tenga noticia. Este naturista nació en la Isla de Lesbos en el Mar Jónico y murió en Atenas alrededor del año 285 A.C. Tuvo amplios conocimientos de Botánica y echó las fundaciones de esta ciencia. Así, él indicó las diferencias entre monocotiledóneas y dicotiledóneas, demostró la formación de los anillos anuales en los árboles leñosos, describió las comunidades vegetales de esa región, e hizo una lista de las especies medicinales que conoció en sus campañas con el ejército de Alejandro.

Durante los 1.500 años siguientes no se hizo investigación en el campo botánico, ya que el interés se centraba en la fitoterapia y fue en el siglo XIII cuando de nuevo en las universidades se comenzó a trabajar en esta disciplina científica, distinguiéndose Roger Bacon y Alberto Magno como propulsores de tal afán.

Dioscórides

Nació en el Asia Menor y vivió en el siglo I de la era cristiana, llegando a ser una lumbre de la ciencia médica práctica. Así como se

ha considerado a Hipócrates, Padre de la Medicina, y a Teofrasto, Padre de la Botánica, a Dioscórides se le reconoce como Padre de la *Materia Médica*, hoy Farmacognosia.

Dioscórides fue cirujano de los ejércitos romanos de Nerón y Vespasiano, pudiendo viajar con las legiones romanas a través del África del Norte, Asia y otras tierras lejanas, haciendo anotaciones cuidadosas de las plantas que encontraba, preparando su herbario, observando el habitat y las características de cada una y describiendo detalladamente las virtudes curativas y la preparación e instruccio-

nes sobre el uso. Esta recopilación de unas 500 plantas fue escrita en griego y constó de 5 volúmenes, que se conocieron con títulos latinos como *De Materia Médica*, *De Universa Medicina* y el *Herbario de Dioscórides*. Mencionaba unos 40 tipos de adulteraciones, para las cuales suministraba métodos definidos de detección, proponiendo las descripciones cualitativas como criterios de pureza. También señaló métodos químicos y físicos para identificar, conservar y preservar la calidad, y los procesos para evitar la adulteración del material vegetal (Fig. 1-1). Esta enciclopedia fue



Fig. 1-1. Página ilustrada del Herbario de Dioscórides. (Copia conservada en la biblioteca Morgan de Nueva York).

estudiada con gran fe y preservada durante toda la Edad Media en los monasterios. Los árabes hicieron gran aprecio de ella hasta tal punto que el obsequio más agradable al victorioso de una campaña, era una *Materia Médica*. Durante los siglos XV y primera mitad del XVI no se aceptaba como medicinal, ninguna planta que no fuese recomendada por Dioscórides.

De todas las ciudades que comprendía el vasto imperio griego, se destacó Alejandría, fundada por Alejandro Magno el año 332 A.C. Alejandro fue rey de Macedonia y vivió entre 356 y 323 A.C. Sus triunfos militares lo llevaron al Africa, Medio Oriente e India y a su regreso introdujo drogas nuevas en la terapia griega.

Alejandría se constituyó en centro intelectual notable donde convergían las ideas orientales junto con las de Occidente. Allí florecieron las artes, las letras y las ciencias. Su biblioteca tenía más de 300.000 rollos de papiro y el jardín botánico era maravilloso; fue el centro científico mundial por 3 siglos.

H. ROMA

Los romanos aprovecharon los conocimientos de Egipto, Grecia y Alejandría sobre la importación de especias y drogas (pimienta, canela, gengibre, mirra, sésamo, lino y goma, entre otras) y resultaron buenos agricultores. El comercio se hacía en la vía pública, sobre todo en la Vía Apia y la Vía Sacra. Varios autores escribieron tratados de jardinería y agricultura, conocidos como *De rerustrica*.

Plinio El Antiguo

Nacido el año 20 de la era cristiana, fue un enciclopedista. Escribió su *Historia Natural* de 37 volúmenes, sustentada en el conocimiento que le había suministrado Dioscórides. En su trabajo mezcló lo real y lo imaginario, el buen sentido y lo absurdo, mal que venía desde los griegos, quienes despreciaban la experimentación. Plinio cita unas mil plantas que se supone curaban enfermedades, como "el ajo, que curaba 61 desórdenes y la lechuga unos 42". Plinio también da una mirada a la

situación social de su época, acusando a sus contemporáneos de ser fraudulentos, y apuntando que la avaricia es la causa para la adulteración y el fraude. "El precio de la sustancia —sostenía— debe ser por su genuinidad intrínseca".

En su *Historia Natural* menciona el test de la llama, la formación de anillos coloreados, las reacciones ácidas y por vez primera describe el uso de un indicador: la nuez de agallas. También habla de la insolubilidad del agua en el aceite, la densidad, y el reconocimiento del alumbre mediante el zumo de la corteza del granado.

Galeno

Nació en Pérgamo, Asia Menor el año 130 D.C.; fue médico-farmacéutico, experimentador, filósofo y soldado en el ejército de Marco Aurelio. Se puede considerar el Padre de la Farmacia por su dedicación en la preparación de medicamentos. En más de 200 obras, habló de las adulteraciones para azafrán, canela, ruibarbo y mirra y describió tests de percepción sensorial para detectarlas. Enunció la manera de distinguir las drogas entre sí por la apariencia, el sabor, la fuente geográfica y la potencia de su acción.

II. EDAD MEDIA

Es el período histórico comprendido entre el 476 D.C., cuando cayó el Imperio Romano por la invasión de los bárbaros, hasta 1453, con la toma de Constantinopla, del imperio romano de Oriente, por los turcos. En esta época no hubo notables progresos en la Materia Médica, ya que las obras de Dioscórides, Plinio y Galeno eran de consulta forzosa y se creyó que no podían ser superadas, por lo que la investigación fue nula. Carlo Magno fue conquistador y emperador en el 800 D.C.; en su veredicto *Capitulare de Villis* ordenaba el cultivo de plantas medicinales en Europa Occidental.

Los árabes

En la Edad Media, los árabes hicieron avances en el campo científico, pues se apropiaron

de los conocimientos antiguos y los perfeccionaron. Estudiaron la Alquimia o química de las tres quimeras: *la piedra filosofal* para convertir en oro o plata todos los metales innobles; el *Elixir de larga Vida*, para inmortalizar a los hombres o lograr la longevidad deseada y una *Panacea* para curar toda clase de dolencias.

Entre los médicos-filósofos árabes merecen citarse: Avicena quien escribió "*Canon Medicinæ*" señalando nuevas drogas procedentes de la India, consultadas hasta el siglo XV. Ibn Baithar, quien redactó la "*Gran Compilación de Medicamentos simples*" donde señala unas 1.400 drogas, citando 200 nuevas plantas.

La Escuela de Salerno (siglo IX al XIV) cultivó las tradiciones egipcias, griegas y árabes; producto de ella es el "*Antidotarium*", excelente tratado de Materia Médica.

En la Edad Media se fundaron y conservaron numerosos jardines de plantas medicinales a cargo de los monjes Benedictinos, quienes transcribieron los manuscritos sobre drogas e iniciaron la era de los Herbalistas.

El uso de la *Triaca* adquirió popularidad a fines de la Edad Media y comienzo del Renacimiento; su autor, Andrómaco, fue médico del emperador Nerón e ideó esta mezcla de sustancias (unas 70) como antídoto universal contra toda suerte de tóxicos. Al comienzo se le llamó *Theriacle*, luego degeneró en la palabra *Treacle* y siglos después se castellanizó *Triaca*. Se alegaba que la *Triaca* "socorría las debilidades del estómago, calmaba los dolores, detenía los humores, reprimía el vómito, quitaba el mal aliento, mataba las lombrices, evitaba la mordedura de animales venenosos y curaba muchas enfermedades". Venecia, Florencia, Génova y Boloña en Italia y Montellier en Francia, se hicieron famosas por la preparación pública de sus Triacas, en presencia de los profesores de las Facultades de Medicina y de las autoridades civiles.

III. EDAD MODERNA

Es el período comprendido entre 1453 hasta 1789, época de la Revolución Francesa. El Renacimiento, hace que la Botánica se transforme en ciencia independiente y adquiera considerable desarrollo, favorecida por la multi-

plicación de los jardines botánicos universitarios como los de Venecia, París, Pisa, Padua, etc. Con el descubrimiento del Continente Americano, se acrecienta el conocimiento de los Herbalistas con nuevas especies y productos naturales.

Los largos viajes y los descubrimientos de tierras lejanas: el de Cristóbal Colón en 1492, Vasco de Gama a la India, Cabral a Brasil, Núñez de Balboa a Centro América, Magallanes a las Filipinas, Hernán Cortés a México, Francisco Pizarro al Perú y otros muchos, favorecieron descubrimientos botánicos y farmacognósticos. Los conquistadores llevaron a su retorno nuevas drogas, productos y alimentos como quina, jalapa, ipeca, coca, té, cacao, maíz, papa y tabaco, que ayudaron a los Herbalistas del siglo XVI quienes fueron útiles a la horticultura, a la botánica sistemática, a la medicina y la farmacognosia.

Además, con la invención de la imprenta en el siglo XV, se aligeró el camino para que estos estudiosos publicaran sus observaciones.

Se hizo notable en esta época el Padre de la Medicina Moderna y la Farmacoquímica, Paracelso* (Fig. 1-2), quien enunció su *Teoría de las Signaturas*, expresando que "Dios creó las plantas y también proporcionó la clave, en su apariencia y morfología, para saber cual era la virtud interna por cual podrían aplicarse a determinados males". Así, el rosal silvestre tiene espinas que recuerdan los colmillos de un perro, entonces las raíces hervidas podrían preservar de las mordeduras de canes; las hojas del naranjo por tener estípulas acorazonadas, sus flores tomadas con miel fortificarían al corazón; la cáscara leñosa de la nuez se asemeja a los huesos del cráneo y su almendra a las circonvoluciones cerebrales, entonces servirían para fortificar el cerebro y prevenir los males de cabeza; la hepática con sus hojas con envés de tinte rojizo, lo harían para enfermedades del hígado; el líquen que crece sobre árboles y que se asemeja al aparato sexual femenino, facilitarían el parto; y así sucesivamente, estas ideas y otras similares influyeron por más de un siglo en la fitoterapia.

Paracelso renegó de la medicina de los antiguos quemando públicamente las obras de éstos; en sus conferencias hablaba en su idioma nativo, el alemán y no en latín, rompiendo con

Practica Teiitsch auff das
W. D. XXXV. Jar. durch den
 hochgelerten Theophrastum Paracelsum / Der freyen kün
 ste der Arzney vnnnd Astronomiey / Doctor / dem gemeinen
 menschen zü nutz gepracticiret / vnd außgangen.
 Mars. Venus.



Fig. 1-2. Portada de una de las obras de Paracelso.

la tradición. Creyó en la magia y en la cábala, defendió la especificidad de los medicamentos, o sea que para cada enfermedad había un remedio único; aconsejó la experimentación y estimuló la investigación química ya que hablaba de *la quinta esencia*, "sustancia que extraída de las cosas naturales (animales o plantas) tiene vida de por sí, puede purificarse y cuando librada de impurezas, queda incorruptible". Esta quinta esencia era una combinación de los 4 elementos de los antiguos: agua, aire, tierra y fuego y tenía incorporada la virtud de curar. Este concepto de la quinta esencia es la fundación teórica de la Bioquímica, aunque no fue sino a fines del siglo XIX cuando ésta disciplina empezó a progresar. Estableció Paracelso también que "todo bajo el sol está sujeto a la influencia astral pues hay una relación entre cada planta y el planeta o la estrella de la cual la planta es representante". Así, durante los siglos XVI y XVII la astrología influyó en sobremanera la imaginación popular, y en muchos herbarios las plantas fueron clasificadas según los signos zodiacales.

Trabajos interesantes publicados en el siglo XVI fueron: "*Nuevo Herbario*" del sacerdote anglicano William Turner, Padre de la Botánica Inglesa; "*Herbarum*" de Otto Brunfel, a quien se considera Padre de la Botánica en Alemania, por ser el primero en escribir sobre la flora local; "*Historia de las Plantas*" del alemán Valerius Cordus; Nicolás Monardes, español, escribió: "*Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales que sirven en Medicina*", y además creó un museo para exhibir las drogas provenientes del continente americano. Prieto Mattioli publicó sus comentarios sobre la obra de Dioscórides, dando gran atención a la identificación. Leonardo Fuchs, catedrático y médico alemán fue famoso por su "*Herbario*" y Andrés Laguna, español, se anticipó en 400 años a la utilización del hongo penicillium pues él trataba la artritis ulcerosa con queso enmohecido.

A fines del siglo XVI muchos herbalistas también eran directores de los jardines de plantas medicinales, que más tarde, en los siglos XVIII y XIX, se convirtieron en Jardines Botánicos, con especímenes recolectados durante las exploraciones en regiones remotas. En esta época se comenzó a prescribir el uso de los *placebos*, pues al no tener a mano una planta

para una curación específica, entonces se estimulaba la fe del paciente en ayudarse a curar utilizando plantas inocuas.

Para fines del siglo XVI, se hace notable Sir Walter Raleigh al introducir el curare en Europa, y el mestizo peruano Felipe Poma de Ayala publica su "*Primera Nueva Crónica y Buen Gobierno*" donde describe particularidades de la terapéutica de los incas.

En el siglo XVII el médico inglés Thomas Sydenham obtuvo fama con la preparación del *laúdano*, a base de opio. Muchos formularios privados fueron publicados y en 1618 apareció la *Farmacopea Londinense* en latín, describiendo 1030 drogas vegetales con 930 preparaciones. El mismo Rey Enrique VII tuvo conocimientos prácticos como apotecario. John Ray se distinguió como el primer biólogo inglés estudioso de la historia natural quien criticó la *Teoría de las Signaturas* como fabulosa.

El siglo XVII fue fecundo para la Farmacognosia pues no solo se conocieron nuevas drogas y se estudiaron floras de distintos continentes sino que también se editaron textos de enseñanza. Entre los autores importantes está Linneo, quien publicó "*Genera Plantarum*" y "*Species Plantarum*", punto inicial de la Taxonomía vegetal, agrupando las plantas según la analogía y las diferencias de sus órganos sexuales; emitió su sistema binomial de identificación que se ha seguido hasta nuestros días.

Se hizo famoso en su época el médico y botánico inglés William Withering al publicar sus resultados de investigación clínica con la Digital. Venden Sande editó la "Falsificación de los medicamentos", acusando a los apotecarios de delegar la preparación de los medicamentos a otras personas que nunca habían estudiado el cómo hacerlo. Adolfo Richter, alemán, publicó un excelente trabajo dedicado a revelar la adulteración de las drogas, expresando que los boticarios debían estudiar química analítica para modernizarse, a manera de que el médico no perdiese la fe en los fitofármacos, debido a la adulteración o deterioración. Nicolás Clemeric, boticario inglés, se reconoce como Padre de la Fitoquímica. Scheele, en su propia botica descubrió los ácidos cítrico, málico, tartárico, oxálico y gálico.

Los franceses Jusieu y La Condamine, estudiaron la flora del continente americano. En

el siglo VIII se fundan las grandes empresas para la explotación y comercio de las drogas vegetales, sobre todo en Holanda e Inglaterra.

IV. EDAD CONTEMPORANEA: SIGLOS XIX Y XX

Se consolidó la Farmacognosia con el establecimiento del estudio de la histología vegetal. La Farmacoquímica marcó senderos definitivos, con el aislamiento del alcaloide más activo del opio, la morfina, por el alemán Federico Seturner en 1817. Fueron trabajos importantes los de Teodoro Martius, apotecario alemán, en cuyo primer extenso "*Tratado de Farmacognosia*", clasificó las drogas por su morfología.

Matías Schleiden, alemán, anunció su teoría de la célula como unidad fundamental de los tejidos vegetales. Favre, francés, publicó "*La Sofisticación de las Sustancias Medicamentosas*", donde trata de la necesidad de reglamentar el comercio de las mismas, castigando a los legos en conocimientos farmacéuticos, mediante imposición de multas, cerrando sus tiendas, controlando la venta de drogas por especieros, limitando el número de boticas e implementando un examen de selección para todos los herbalistas o especieron, como paso previo a la concesión de licencias para comerciar.

En Venezuela, Vicente Marcano, fue famoso investigador de las Ciencias Naturales y de la Química Orgánica, puede decirse que fue el pionero de la investigación fitoquímica en el campo de la Farmacia y la Agronomía venezolanas. Educado en París, donde mereció altas distinciones, en 1884 fundó la primera Escuela de estudios farmacéuticos, con carácter universitario, que planificó a semejanza de los institutos franceses por él visitados (Fig. 1-3).

Previamente, Marcano se preocupó por la tecnificación de la agricultura, iniciando en 1890 los estudios de Economía Rural en la Universidad de Caracas. Por esa época, publicó sus trabajos de investigación científica, entre ellos: "Nueva Teoría sobre el fenómeno de fermentación" "Circulación de la savia en los vegetales de los trópicos", "La transpiración de los vegetales en los trópicos", y realiza los análisis de las quinas venezolanas (gen. *Cinchona*), la yuca (*Manihot utilissima*), la banana

o cambur (*Musa sapientum*), y aísla la bromeína de la piña (*Ananas sativus*), la perseína del aguacate (*Persea grattissima*) y la papaína de la lechoza (*Carica papaya*). También efectuó un análisis bromatológico de la melaza de la caña de azúcar (*Sacharum officinarum*) a la vez que se ocupó de lo inherente a la industria sacarina en el país.

A comienzos del siglo XX decayó enormemente el interés por los productos naturales debido al auge de la quimioterapia, iniciada con la síntesis del salvarsán y las sulfas. Años después, se comenzó la búsqueda de antibióticos derivados de plantas inferiores y cuando se tuvo conocimiento de que el consumo de ciertas plantas producía alucinaciones, se dio un giro hacia la búsqueda de tranquilizantes.

Hoy día, la búsqueda de sustancias naturales que sirven de punto de partida para síntesis químicas ha aumentado sobremanera y el interés por recolectar especies vegetales para análisis fitoquímicos es mucho mayor que en décadas pasadas, cuando las exploraciones se conducían con miras en la taxonomía y la ecología, principalmente.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS

- 1 AMORIN, J. L. Los vegetales en la Farmacia y la Terapéutica contemporánea *Revista Farmacéutica* (Buenos Aires). T 118 N° 1-3 (1976).
2. BOVE, F. Coexistencia del elemento natural y sobrenatural en la medicina de todos los tiempos. *Circular Farmacéutica*, Barcelona. 236 389-400 (1972)
- 3 BOVE, F. La Medicina en las civilizaciones meso americana y andina *Circular Farmacéutica*, Barcelona 252 481-493 (1976)
- 4 BRAU, J. L. *Historia de las Drogas* Editorial Bruguera S. A. Barcelona 1973
- 5 GIRAL, F. Vicisitudes de las drogas americanas *Ciencia*, México 23 1-4 (1964)
- 6 MARTINEZ, R. A. Vicente Marcano. Gloria de la farmacia venezolana *Revista de la Farmacia UCV* 31 98-140 (1975)
- 7 SCHULTES, R. E. The role of the ethnobotanist in the search for new medicine plants *Lloydia* 25 257-266 (1962)
- 8 SCHULTIS, R. E. El amplio panorama de la Botánica Médica *Rev. Acad. Colomb. Ciencias* 12 269-275 (1965).

9. SILVA ALVAREZ, A. Medicina aborigen y medicina europea durante el descubrimiento y la conquista de América. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 35. 84-97 (1976).

10. TODD, A. R. Natural products chemistry, retrospect and prospect. *Pure Appl. Chem* 2: 359-366 (1961).



Fig. 1-3. Vicente Marciano.

CAPITULO 2

**INFLUENCIA
DE LAS
PLANTAS
EN EL
PROCESO HISTORICO
DE LA
CIVILIZACION HUMANA**

I. INTRODUCCION

Gran diversidad de frutos, cereales, yerbas, verduras, condimentos y estimulantes que utilizamos, son nativos de otros continentes. Fueron necesarias muchas expediciones, guerras y conquistas para traernos estas plantas. A su vez drogas y alimentos originarios del continente americano se exportaron a otras tierras lejanas (Fig. 2-1).

Tomaron parte en estas serias y largas empresas, los sabios griegos, tales como Herodoto, cuyas expediciones lo llevaron al Norte de Africa, Egipto, Asiria y Persia; los conquistadores como Alejandro el Grande, Rey de Macedonia, cuyas victorias militares lo condujeron a Persia e India; el Califa de Bagdad Harun-alRashid quien hizo contactos con los Emperadores Chinos y con el Rey Carlo Magno; el Príncipe veneciano Marco Polo, cuyos prolongados viajes lo llevaron a Mongolia y China; las legiones romanas y los sarracenos mahometanos; los cruzados cristianos y los turcos mamelucos; los conquistadores españoles y portugueses y todos los exploradores y marinos de tierras lejanas.

II. LA REVOLUCION ECONOMICA

Se da este nombre a una serie de eventos que se desarrollaron entre los siglos XIV al XVII que incluyó; 1º) el descubrimiento y la exploración de nuevas tierras; 2º) la expansión ultramar de Europa y 3º) el cambio en la actividad comercial.



Fig. 2-1. Café, té y cacao son bebidas estimulantes conocidas desde hace siglos por los nativos de Africa, Asia y América, respectivamente. Hoy en día, su consumo se ha extendido por todo el mundo. (Dibujo tomado de "Folklore and Odysseys of food and Medicinal Plants". Ernst Lehner. Tudor Pub. C.N.Y. 1962).

Entre las razones para motivar al descubrimiento, la exploración y la colonización, sobresale en primer lugar el anhelo de los mercaderes de reducir el costo de los embarques de las

especias desde el Lejano Oriente a Europa, mediante la búsqueda de una ruta más corta a la India por vía marítima. En segundo término, los países situados al borde del Atlántico estaban deseosos de romper el monopolio que tenían Génova y Venecia en este comercio con el Oriente; como tercer motivo, los reyes ambicionaban aumentar su riqueza y su poder al tomar posesión de los nuevos territorios descubiertos; asimismo muchos cristianos piadosos esperaban cristianizar a los nativos de estas tierras lejanas.

RESULTADOS DEL DESCUBRIMIENTO Y LA EXPLORACION

Otra fase importante de la revolución económica fueron los cambios en la vida cotidiana del europeo, como consecuencia de los descubrimientos de los siglos XIV al XVI. Este acontecimiento afectó la vida económica en diferentes maneras, siendo principal el mejoramiento del standard de vida con los productos agrícolas traídos de América (maíz, azúcar de caña, cacao, papa) y de las especias y otros lujos acarreados desde el lejano Oriente.

Otros resultados fueron los cambios políticos, ya que dichas naciones al borde del Atlántico: Portugal, España, Holanda, Inglaterra y Francia, se convirtieron en las potencias de Europa. Los reyes recibieron apoyo de los comerciantes en retorno a los privilegios favorables al comercio, y en consecuencia surgieron las rivalidades entre estos poderes, lo que causó repetidas guerras.

Los efectos sociales de los descubrimientos geográficos pueden resumirse como sigue: a) emigración a América de la gente pobre en busca de mejor suerte; b) el comerciante mediano aumentó su riqueza y comenzó a competir con los terratenientes aristócratas por posición y poder; c) muchos sirvientes pudieron comprar su libertad; d) la cultura occidental fue llevada al Nuevo Mundo; e) la revolución comercial fue el despertar de la Epoca Moderna.

III. LA AGRICULTURA

La palabra agricultura proviene del latín "*ager*" que significa campo y "*cultura*", que

equivale a cultivo. El nombre cereal se deriva del latín "*cerealis*" —perteneciente a *Ceres*— diosa romana de la vegetación. La práctica de la agricultura fue necesaria como antecedente para el desarrollo de la cultura, ya que, a medida que se fundaban estados e imperios, se requería del cultivo de productos agrícolas.

Las culturas de la antigüedad se desarrollaron en los centros agrícolas de pueblos cultivadores de granos: los chinos, hindúes, coreanos y japoneses en el Asia; los sumerios, babilonios, asirios, sirios, fenicios y hebreos en el Cercano Oriente; los egipcios, cartagineses y libianos en el África; cretenses, griegos, etruscos y romanos en Europa; incas, mayas y aztecas en Sur, Centro y Norte América, respectivamente.

MAIZ:

Los aztecas, mayas, incas y en otros centros aborígenes agrícolas del continente americano consideraron al maíz (*Zea mays*, Fam. Gramineae) un dios viviente que merecía gran veneración. Se hacían festivales de agradecimiento a la lluvia y rituales para que el grano madurara.

Cristóbal Colón llevó el maíz a España, de donde se distribuyó por toda Europa, denominándosele "maíz turco", ya que fueron éstos los que se empeñaron en su distribución, cuando invadieron a Europa.

PAPA O PATATA:

Este nombre proviene de la palabra ahitiana "batata", cambiado al español "patata". La papa (*Solanum tuberosum*, Fam. Solanaceae) es un tubérculo originario del altiplano peruano, donde ha proliferado durante milenios, siendo uno de los pocos cultivos que puede crecer con éxito en regiones por encima de los tres mil metros. Fue llevada a España en 1534 por uno de los misioneros de Francisco Pizarro, vendiéndose a precios altísimos. En 1565, John Howkins llevó la planta a Irlanda. Los irlandeses llegaron a depender tanto de la papa, por su poder nutritivo, que cuando un hongo microscópico atacó las plantaciones, el pueblo sufrió la hambruna, por no tener otra fuente alternativa alimenticia. Esa hambruna, en 1845-7, mató a casi un millón de personas y obligó a

otro millón a emigrar a los Estados Unidos, en busca de nueva vida. Gracias a la fecundidad de las familias irlandesas (y entre ellas las Kennedy y Ford), el catolicismo llegó a los primeros lugares entre las religiones en Estados Unidos.

Es bueno saber, que con la papa se pueden producir más proteínas y calorías por unidad de superficie y por unidad de tiempo, que con cualquier otro de los más importantes alimentos cultivables del mundo.

BANANA O CAMBUR:

La banana (*Musa paradisiaca*, Fam. Musaceae) es nativa del sur del Asia, y fue llevada a las islas del Pacífico e Indonesia por las grandes emigraciones debido a la super población. Los árabes la introdujeron desde Indonesia al Cercano Oriente, Este de Africa y Madagascar. En 1460 los navegantes portugueses la llevaron a las Islas Canarias junto con los cargamentos de esclavos de la Guinea. De las Islas Canarias pasó a Santo Domingo y de allí a México y para el siglo XVIII se cultivaba en toda la América Tropical.

IV. ESPECIAS

La historia del mundo ha sido afectada por el comercio lucrativo de las especias, y los largos viajes de los grandes navegantes del siglo XV (entre ellos el de Cristóbal Colón) tenían como principal objetivo el descubrimiento de una vía más directa a las tierras orientales de donde provenía este tesoro estimado tanto como el oro y las piedras preciosas. La pimienta, el clavo, la canela y la nuez moscada, sobre todo, eran vendidas por los árabes a los egipcios, griegos y romanos a precios exorbitantes, pues utilizaban caravanas que, tras de largos viajes plagados de incomodidades y peligros y pagando altos impuestos a los intermediarios, podrían arribar al Mediterráneo.

Después de 1497, cuando Vasco de Gama llegó a Africa por la ruta del Cabo de Buena Esperanza, los portugueses se adueñaron de las plantaciones de las especias desde el Océano Indico hasta la China, monopolio que mantuvieron por espacio de un siglo.

Más tarde correspondió a Holanda tal co-

mercio como resultado de expediciones comenzadas a principios de 1600 y cuyo control ejerció durante los siglos XVII y XVIII. Eventualmente, contrabandistas llevaron las especies a otras partes del mundo; los franceses las establecieron en las islas de Mauritania, Antigua y Cayena y los ingleses en las islas de Granada, Trinidad y Tobago.

También los ingleses fueron fuertes comerciantes en el Lejano Oriente, sobre todo en la India durante los siglos XVII y XVIII.

V. ESTIMULANTES

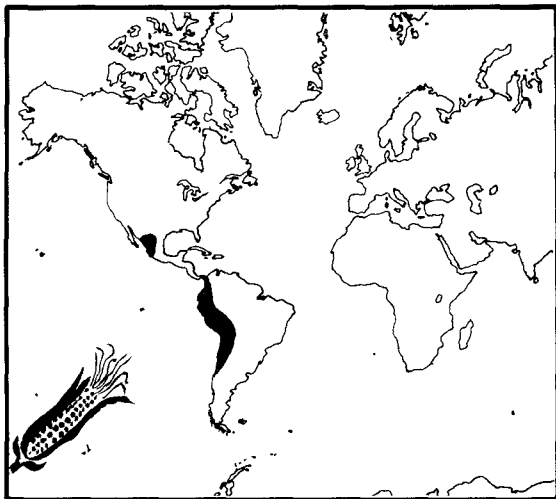
A. CAFE

La historia del café (*Coffea arabica* Fam. Rubiaceae) se pierde en leyendas y una de las aceptadas es ésta: Para mediados del siglo XV un labriego en Etiopía vio como sus cabras, habiendo comido los atractivos frutos rojos de ciertas plantas, saltaban de un lado a otro sin descanso; tal cuento llegó a oídos de los monjes de un cercano monasterio quienes decidieron probar por sí mismos los efectos de la ingestión de aquellos frutos, ya que ellos necesitaban combatir el sueño para mantenerse en oración durante las noches, y así lo lograron.

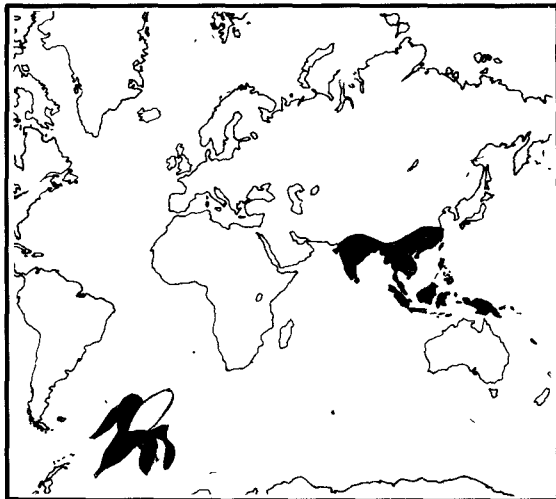
El hábito de tomar café se difundió de la Arabia a Egipto y Siria. El médico, botánico y explorador alemán Leonardo Rauwolf, lo dio a conocer en Europa después de haberlo probado en Alepo.

Las primeras "Coffee House" se establecieron en El Cairo a comienzos del siglo XVI, pero fue en Inglaterra cuando en 1650 se abrió la primera, en la Universidad de Oxford, seguida por otras en Londres. Esto se convirtió rápidamente en parte de la vida diaria del londinense de alta cultura, reuniéndose con los de su mismo nivel para relajamiento y discusiones intelectuales. Más tarde aumentó el número de estas Casas y cada una tenía su propio sello de distinción para cada rango profesional y para cada tipo de opinión religiosa o política. Las más conocidas se abrieron durante el Commonwealth Puritano y proporcionaron excelentes lugares para mítines políticos; así por ejemplo, en la "Coffee House de Miles" fue donde se utilizó la primera urna de votación. En la época de Carlos II, el Parlamento se reunía

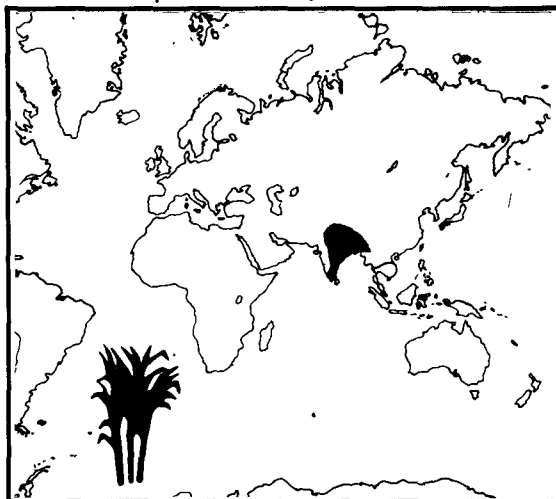
Fig. 2-2. Plantas originarias de determinadas áreas geográficas, hoy día se cultivan exitosamente en diferentes partes del mundo.



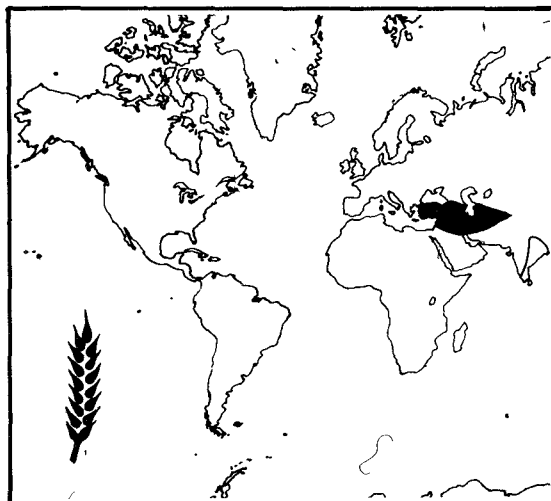
MAIZ. (*Zea mays*).



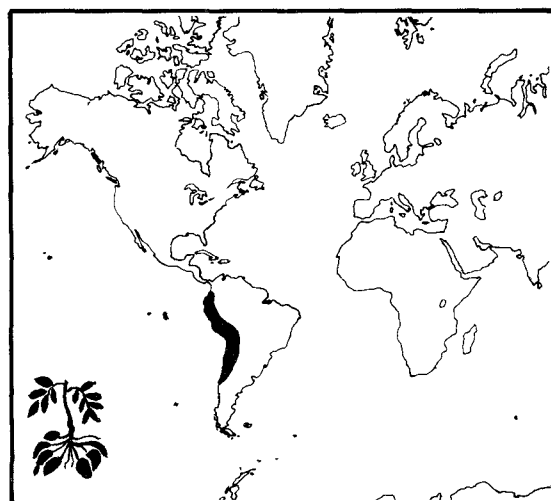
BANANA O CAMBUR. (*Musa Sapientum*).



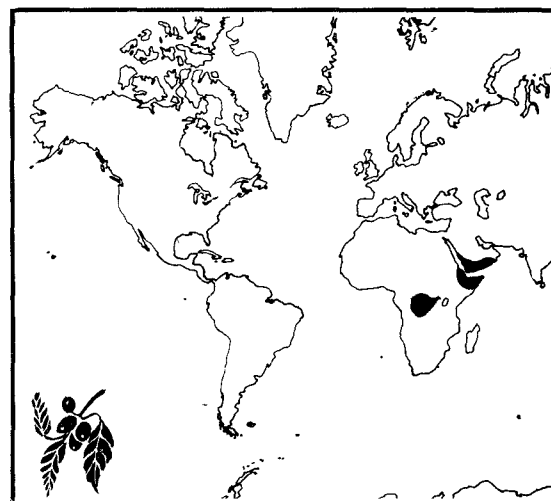
CAÑA DE AZÚCAR (*Saccharum officinarum*)



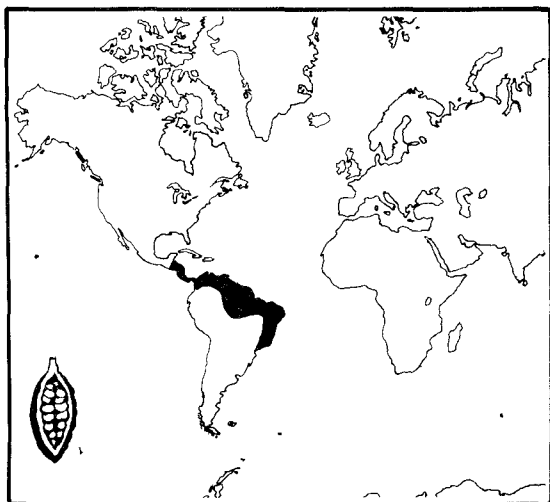
TRIGO (*Triticum aestivum*).



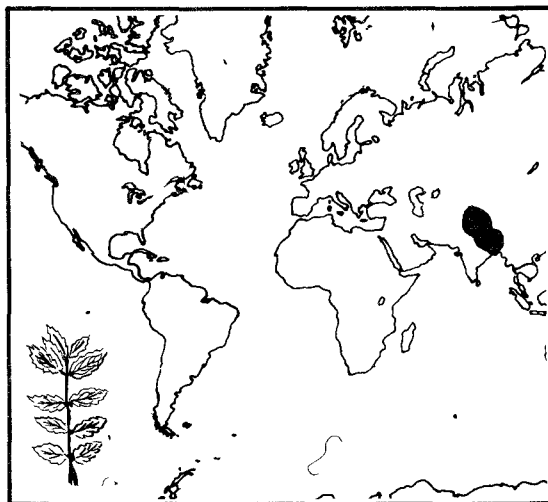
PAPA (*Solanum tuberosum*).



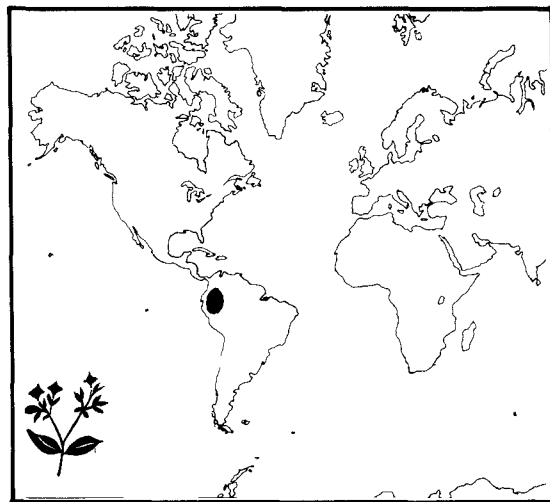
CAFE (*Coffea arabica*).



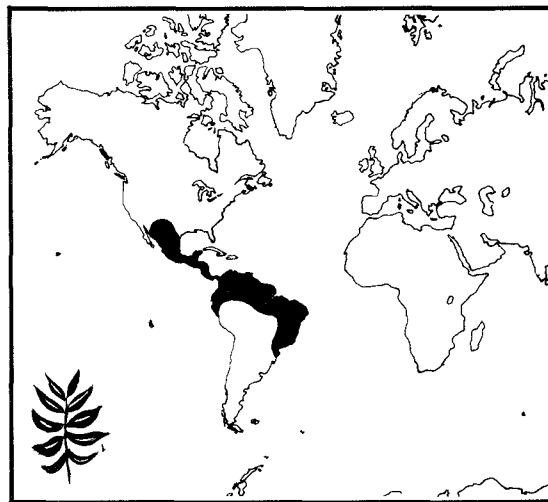
CACAO (*Theobroma cacao*)



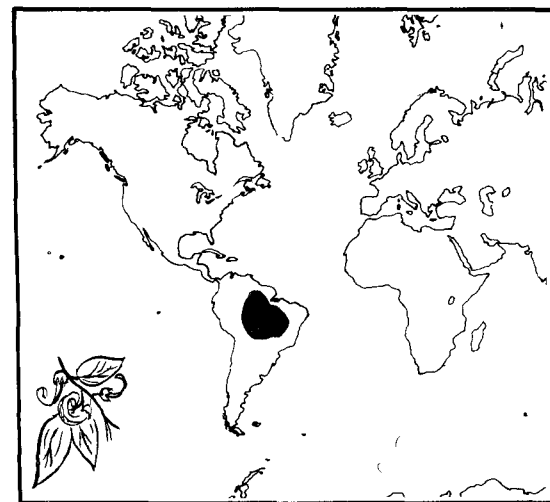
TE (*Thea sinensis*).



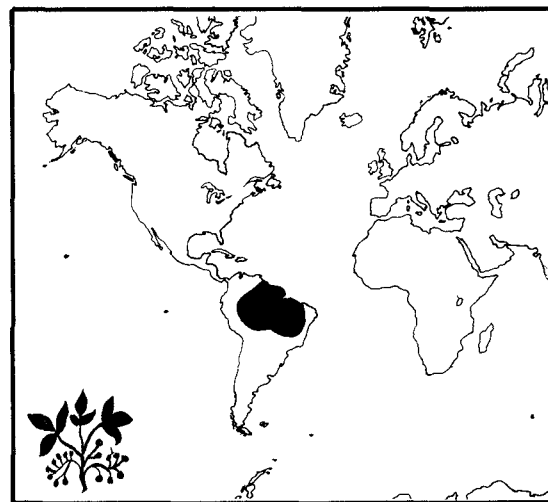
QUINA (*Cinchona calisaya*)



TABACO (*Nicotiana tabacum*).



CURARE (*Chondodrendon tomentosum*).



CAUCHO (*Hevea brasiliensis*).

raramente y había poco contacto entre el gobierno y el pueblo y las publicaciones eran controladas; en consecuencia, aquellos recintos se convirtieron en centros de información, utilizando cartelera colocadas en las paredes.

En la mitad del siglo XVII aumentó la demanda de café en Inglaterra y Europa. Sin embargo, esta costumbre encontró muchos obstáculos, ya que los grupos religiosos lo denunciaban como una bebida perniciosa y dichas Casas fueron cerradas bajo presiones de la Iglesia y el Estado, al mismo tiempo que altos impuestos fueron exigidos en todos los países. Hacia el final del siglo XVII, los gobernantes que tenían posesiones en el extranjero trataron de sembrar café en sus colonias. El Rey Luis XIV de Francia fue quien primero ordenó el cultivo en Martinica, Cayena y Guadalupe. Los holandeses lo sembraron en Java y otras islas del archipiélago de las Malayas. Para 1700, los británicos introdujeron el café en la India y los misioneros españoles lo hicieron en las Filipinas, y al mismo tiempo lo llevaron al Brasil, Cuba, Puerto Rico, Colombia, Santo Domingo. En Venezuela fue introducido en 1748 por el Padre José Antonio Mohedano, quien para entonces era Cura del municipio Chacao.

B. CACAO

Los indígenas del norte y Centro América, el Brasil y la Costa del Caribe, hacían una bebida estimulante con las semillas del Cacao (*Theobroma cacao*, Fam. Sterculiaceae). Hernán Cortés visitó al Emperador Moctezuma en su palacio, donde éste sirvió a sus invitados "chocolate" en envases de oro. Esta bebida, preparada con vainilla, ají picante, onoto y una planta aromática— el pimiento o "toda especia"—, se reservaba para ocasiones especiales.

Al comienzo, el cacao era exportado a España solamente desde Centro América, pero después fue sembrado en Trinidad y luego en Venezuela, hasta que este monopolio fue roto por los holandeses con sus plantaciones en la Isla de Curazao. Teinta años después, fábricas de chocolate operaban en todo el Sur de Europa. En los siglos siguientes, semillas de cacao se plantaron en Africa y el Lejano Oriente.

Después de la segunda guerra mundial hubo un severo aumento en los precios del cacao, lo cual trajo como consecuencia un tremendo

efecto en la vida social y política de los países productores sobre todo en el Africa Occidental, siendo éste factor primordial para que se incrementara el presupuesto de los gobiernos en tales regiones y contribuyera a la independencia política.

C. TE

La planta de té (*Thea sinensis*, Fam Theaceae), no proviene de la China ni de la India, sino de un viejo valle de Assam, entre ambos países, regado por el río Brahmaputra, donde crece silvestre alcanzando alturas hasta de cinco metros.

El emperador chino K'ien Long consagró la infusión de té como bebida nacional. El culto japonés al té comenzó en el siglo XVI por los samurais, como expresión de cultura personal.

La noticia del descubrimiento del té llegó a Europa a través de Marco Polo, quien señalaba que en 1285 fue destituido un ministro de finanzas chino por haber intentado aumentar los impuestos sobre el comercio del té. Se conoció el tratado "El clásico del té", escrito por Li-Yu hacia el año 780, y en el siglo IV se había popularizado el consumo de la bebida en toda China.

A Inglaterra lo llevó el Almirante Robert Blake, quien lo obtuvo de las bodegas de un barco holandés capturado. Su consumo se popularizó allí, como imitación de la tradición implantada por la Duquesa Ana, de Badford, quien todas las tardes, a las cinco, ingería una taza de té, para sobreponerse de algunos síntomas de depresión anímica.

Se sabe de la rebelión de los colonos norteamericanos contra los impuestos británicos, que causó el contrabando de té con los holandeses, aun pagando mayor precio. Cuando los británicos trataron de recuperar este comercio perdido, enviaron barcos cargados de té al puerto de Boston, cargamento cotizado a menor precio. Entonces, miles de colonos norteamericanos, liderizados por Samuel Adams, llegaron hasta dichas naves la noche del 16 de diciembre de 1773, capturaron el cargamento de té y lo arrojaron al mar. Este acontecimiento, conocido como el "Boston Tea Party", fue la primera protesta activa contra la dominación británica, que condujo más tarde a la revolución norteamericana.

VI. TABACO

En el nuevo mundo, se han conocido dos especies de tabaco: una es la *Nicotiana tabacum*, (Fam. Solanaceae), nativa del este peruano y Ecuador, que se esparció por Sur América y el Caribe; la otra es *Nicotiana rustica*, original de Yucatán y que se distribuyó por Norte y Centro América.

El fumar las hojas secas de esta planta, era una práctica común en todas las Américas, mucho antes del Descubrimiento y fue utilizado como estimulante y narcótico. Dos miembros de la tripulación de Colón, llamados Luis de Torres y Rodrigo de Jerez, cuando desembarcaron en la costa de Juana (hoy Cuba), observaron que los nativos llevaban unos canutos hechos con hojas de palma donde enrollaban unas hojas secas que prendían, aspiraban y despedían humo por boca y nariz.

El fraile Ramón Pane, un monje que acompañó a Colón en su segundo viaje en 1493, relató que los indios no solamente fumaban las hojas de la "yerba", sino que lo reducían a polvo y lo introducían en la nariz, con una especie de horqueta hueca.

Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdez en su "Historia Natural y General de Indias", publicada en Sevilla en 1535, le dio el nombre de "tabaco", de acuerdo a la palabra caribe que denominaba a la horqueta.

Nicolás Monardes en su libro "Historia Medicinal", publicada en Sevilla en 1565, relata que las hojas eran trituradas con cal y se hacían unas píldoras que eran secadas a la sombra; llevadas en las travesías por regiones áridas, se masticaban para quitar la sed y el hambre (la manera más antigua de usar Chimó).

En 1560 el Embajador francés en la Corte Portuguesa, Jean Nicot de Villemain, introdujo la planta en Francia (de allí al origen de la palabra nicotiana). En 1586, el Gobernador de Virginia, junto con Francis Drake, llevaron tabaco y material de fumar a Sir Walter Raleigh y a través de éste, el hábito de fumar tabaco se expandió. En 1604, el Rey Jaime I de Inglaterra, trató de contrarrestar la expansión mediante decreto, consiguiendo más bien un aumento en el consumo.

Durante la guerra de los treinta años (1618

al 48) los soldados esparcieron por toda Europa la práctica de fumar, que generalmente era en pipa, pero los españoles prefirieron los cigarros, palabra derivada de "cigarra", por su apariencia.

VII. QUINA

Para 1633 el misionero Padre Calancha escribió una crónica en la cual se refería a un árbol del país de Loja (Perú) cuya corteza amarga era de color canela y que cuando se pulverizaba y se tomaba, producía curación de la fiebre. Sobre cómo el Padre Calancha supo de este remedio hay varias leyendas: Una nos dice que durante una violenta tormenta cayeron muchos árboles en pozos cuyas aguas nadie tomaba por el sabor amargo, pero que un día un nativo indígena sintió tanta sed por la fiebre que tenía, que se vio en la necesidad de beber de aquellas aguas, resultando totalmente curado de la fiebre.

Otra leyenda nos refiere que la esposa del Virrey del Perú, la Condesa de Chinchón, se curó de la fiebre intermitente tomando una porción preparada por una indígena de su confianza. Ella notificó de su curación a los misioneros jesuitas, los cuales buscaron la corteza de tal árbol y la enviaron a Europa, donde hacia 1640 se esparció con el nombre de "polvos de los Jesuitas" o "polvo peruano". Sin embargo, de acuerdo a investigaciones recientes sobre el Diario de la Condesa, se sabe que esta primera dama murió en España tres años antes de que su esposo fuese designado Virrey del Perú y que la segunda esposa vivió en Colombia completamente saludable y que nunca retornó a España.

En 1742 Linneo denominó al género de la especie botánica como "*Cinchona*", (Fam. Rubiaceae) en honor a la Condesa, pero escribió incorrectamente la palabra.

En 1860 los holandeses cultivaban la planta en la isla de Java, mientras que los ingleses lo hacían en la India.

VIII. CURARE

La palabra Curare es una transcripción fonética deformada de los siguientes vocablos: curari, uirari, woorali, curara, etc. En realidad

la droga cruda no es el extracto de una sola especie sino de mezclas de plantas de las familias Menispermaceae, Loganiaceae, Araceae, Aristolochiaceae y otras, con predominancia de algunas, según la técnica de preparación en determinada región.

La zona curarígena comprende las selvas del Norte de Sur América bañadas por el Amazonas, el Orinoco, el Esequibo y sus tributarios. El área cubre los 20° de latitud (10 al norte y 10 al sur del Ecuador) y cerca de 40° de longitud, desde la costa oriental hacia las montañas andinas.

Desde 1900 se han distinguido tres tipos de curare, que han diferido primordialmente por el tipo de envase y secundariamente por sus características botánicas y químicas: a) Curare de Tubo (envasado en el espacio hueco de los entrenudos del bambú), preparado en el Alto Amazonas, Perú, Brasil y Guayana Francesa, extraído principalmente del *Chondrodendron tomentosum*, familia Menispermaceae; b) Curare de Calabaza o tapara, cuya fuente botánica es principalmente el *Strichnos toxifera*, familia Loganiaceae; se envasa en los frutos de la *Crescentia cujeta*, familia Biognoniaceae, comúnmente llamada tapara o totumo. La zona de ubicación corresponde a Venezuela, Guyana y Colombia; c) Curare de Pote, envasado en recipientes de arcilla conteniendo unos 60 gramos de extracto de especies de Menispermaceae, principalmente en la zona del Alto Orinoco. El Curare de lata es una denominación reciente, ya que se le empaca en recipientes de hojalata.

Humboldt y Bonpland describieron en sus memorias la preparación del extracto tal como lo observaron en Esmeralda, a orillas del río Orinoco. Sobre los diversos métodos para probar la potencia de dicho extracto (algunos de los cuales se supone sean leyendas) uno consiste en encerrar por tres días a las mujeres viejas de las tribus en una choza, recibiendo los vapores durante el cocimiento de las plantas, y al cabo de los cuales no deberían estar vivas.

El curare no afecta al cerebro, lo que se ha comprobado por la lucidez con que mueren los envenenados; la parálisis que produce no es rígida (como en el caso de la estricnina) sino que relaja los músculos esqueléticos bloqueando las terminaciones nerviosas adyacentes a los músculos, cesando la respuesta al estímulo.

IX. CAUCHO

Es el látex de dos árboles, el caucho brasileño (*Hevea brasiliensis*, Fam. Euphorbiaceae) y la gutapercha (*Palaquium gutta*, Fam. Sapotaceae), de la Península Malaya. El uso del caucho por los nativos fue descrito por Oviedo y Valdez, quien mencionó que ellos se divertían con un juego llamado "batey" usando una pelota de caucho llamada "bato". Además empleaban este látex para cubrirse los pies, dejándolo secar, luego despegaban estos moldes y los guardaban para usarlos posteriormente. Nadie en Europa se interesó por este material durante los siguientes dos siglos, hasta que en 1736, el médico y naturalista francés Lacondamine llevó desde el Ecuador una muestra de caucho.

Al mismo tiempo, en la península Malaya se usaban bolsas y envases hechos del látex endurecido de un árbol del género *Ficus*. Para 1770 el químico Joseph Priestley utilizó un pedazo de esta goma como borrador. En 1835 se fabricaron neumáticos de caucho en vez de hierro y Charles Goodyear, en 1839, patentó el proceso de vulcanización.

En 1875, el primer ministro inglés Benjamín Disraeli, envió una expedición botánica al Brasil al mando de Henry A. Wickman, el cual empacó toda su colección de plantas exóticas en cestas abiertas, mientras que introdujo 7.000 semillas escondidas cubiertas con el rótulo "Especímenes Botánicos muy delicados", burlando de esta manera la prohibición del gobierno brasileño de sacar fuera del país una sola semilla de caucho. Estas miles de semillas fueron sembradas en los *Kew Gardens* y las plantas pequeñas enviadas a todas las colonias británicas para ser cultivadas.

X. PAPEL

El papiro se consagró como el gran precursor del papel. Proviene de la médula de los tallos de la hierba *Cyperus papyrus* (Fam. Cyperaceae), que crecía abundante en el delta del río Nilo, convirtiéndose en el emblema del Bajo Egipto. La industria del papel de papiro se extendió desde el valle del Nilo hasta las riberas del Eufrates, y por muchos siglos se exportó al Asia Menor, Grecia y Roma, donde

anteriormente utilizaban para escribir piedras aplanadas, tablillas de cuero, cobre, barro o cera. Asimismo, el papiro fue el predecesor del material hecho con piel de carnero, fabricado en la ciudad de Pérgamo, de donde proviene su nombre latino de "pergamino".

El uso del papiro era un privilegio de las clases altas. Habían diversas calidades, siendo el óptimo el *hierático*, reservado para los textos religiosos, seguido por el *augusto*, para emperadores y aristócratas. Los libros hechos con este material, eran rollos largos que alcanzaban hasta unos 20 metros, escritos verticalmente, en columnas de unos 25 centímetros cada una. Mucha de la información que tenemos sobre las primeras civilizaciones, fue obtenida de los papiros rescatados en excavaciones de tumbas, tales como los rollos del Mar Muerto, que contienen los originales de varios libros de la Biblia.

En el año 105 A.C., un colaborador del Emperador chino Ho-Ti, inventó el arte de hacer papel con fibras de bambú y de mora. Las fibras eran remojadas en agua, triturándolas en morteros, mezcladas con cal y agua e hirviéndolas; la pulpa resultante se colocaba en moldes de seda cuyos marcos eran de bambú. Se escurría el agua y se secaba.

Cuando los ejércitos árabes regresaron de las conquistas por el Asia Menor, se enteraron que algunos prisioneros conocían la fabricación de papel. Así, en el año 794, el Califa Harun-al Rashid, en Bagdad, estableció la primera fábrica de papel utilizando fibras de lino.

Los alemanes, en 1400, establecieron en Nuremberg la primera fábrica de papel.

XI. CERVEZA

En el Egipto predinástico (unos 5.000 años A.C.) se elaboraba la cebada como bebida refrescante, conocida como "vino de cebada", por cuya venta se recolectaban impuestos en Menfis.

En la era de Hammurabi, Rey de Babilonia, este vino se disfrutaba en la corte por los altos

dignatarios, succionándolo a través de ductos de oro, desde un envase común.

Unos 400 años A.C., los romanos adquirieron de los griegos la técnica de fabricación del "cerevizio". Las legiones de Julio César propagaron desde España hasta la Bretaña, el arte de la fermentación de los granos de cebada.

En 1375, Carlos IV fundó la fábrica más antigua del mundo para elaborar cerveza, cerca de Pilsen. Los monasterios jugaron un papel muy importante en la expansión de este arte de la preparación de la cerveza, tal como el Monasterio de San Galo en Suiza y el de Weihestepahn, hoy en día sede de la Facultad de Ciencias de la Cerveza de la Universidad de Munich. Durante los siglos XVI y XVII se construyeron factorías por toda Europa.

El dios legendario de la cerveza se dice que es Gambrinus, tal como lo es Baco para el vino. Dicho nombre, y de acuerdo a versión reciente, derivó del nombre Jan Primus, príncipe burgundo del siglo XIII.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

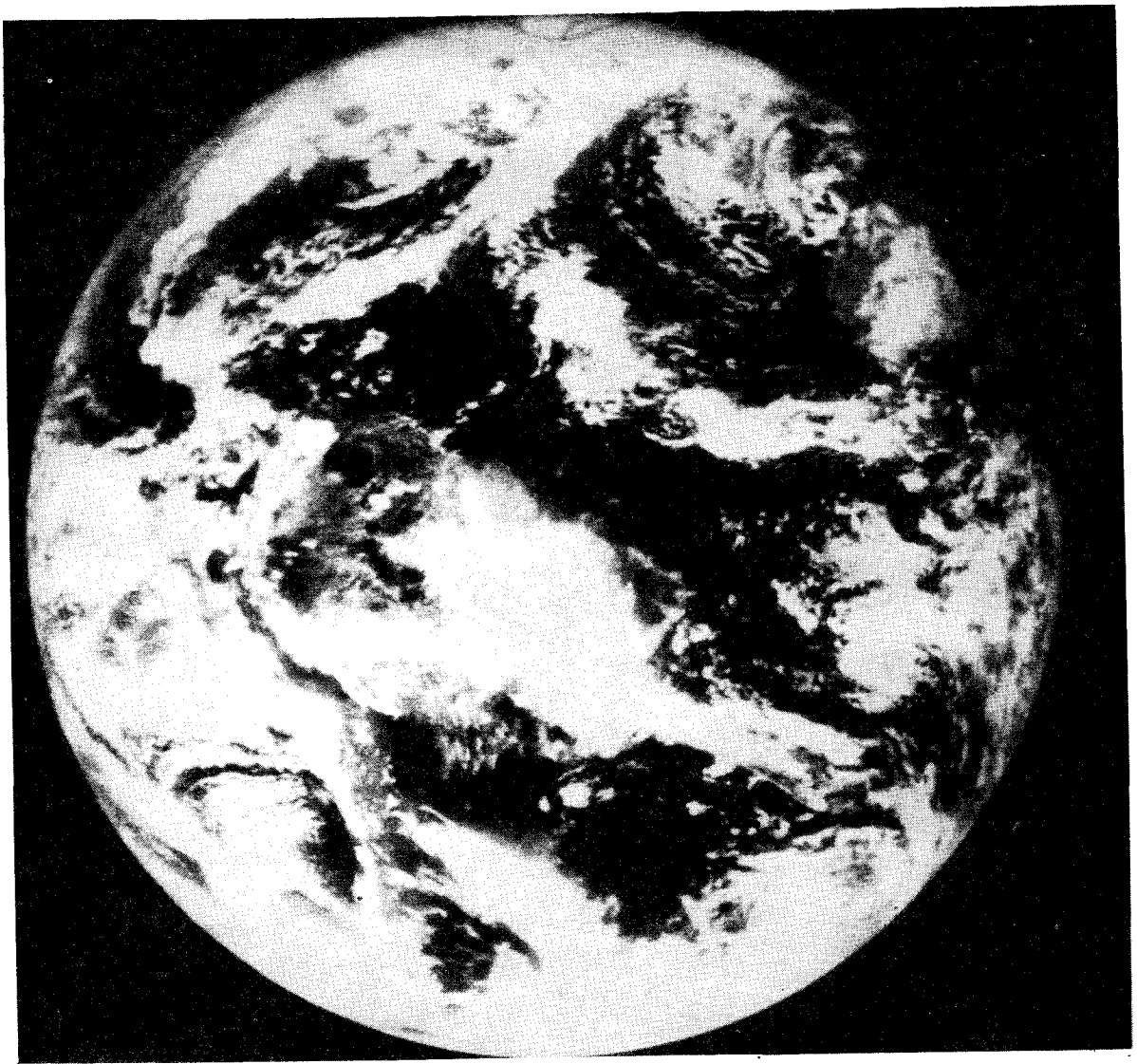
1. BAKER, H. G. *Las Plantas y la Civilización*. Herrero Hnos. Sucrs. México, 1969.
2. CEDESA. *Elaboración de Cerveza*. Graphex Impresores Caracas. 1976.
3. DE CANDOLLE, A. *Origin of cultivated plants*. Hafner Pub. Co. N. Y. 1967.
4. *Drug and condiment plants*. Agriculture Handbook N° 172, Agric. Research. U. S. Dept. Agric. 1960.
5. ERMANY, S. *Huellas Folklóricas*. Edit. Oceanía, Caracas. 1965.
6. GRIEVE M. A. *Modern Herbal*. Hafner Pub. Co. N. Y. 1971.
7. HILL, A. *Botánica Económica*. Edic. Omega. Barcelona. 1965.
8. HOWEN, F. N. *A Dictionary of useful and everyday plants*. Cambridge University Press. 1974.
9. HYAMS, E. *Plants in the service of man*. J. B. Lippincot Co. N. Y. 1971.
10. KENG, H. Economic plants of ancient North China as mentioned in Shih ching (Book of Poetry). *Econ. Bot.* 28: 391-410 (1974).

CAPITULO 3

INTERDEPENDENCIA HOMBRE - VEGETAL



Fig. 2-3
El lúpulo (*Humulus lupulus*, Fam. Cannabaceae) cede las puntas de los frutos de la planta femenina (corimbos) para transmitirle a la cerveza su fresco sabor amargo. Su contenido en aceite volátil -0.3 al 1 0/o- es rico en terpenos, sesquiterpenos y ésteres. La fracción resinosa -80 0/o- contiene derivados de la floroglucina, principalmente humulona y lupulona, que al isomerizarse producen el principio amargo con propiedades bacteriostáticas.



Los humanos constituimos sistemas abiertos, intercambiando estímulos con las plantas, los animales y todo ente donde vibra la energía cósmica. (Foto de la Tierra vista desde el Apolo XVII).

I. INTRODUCCION

Cuando tenemos un conocimiento general del medio donde vivimos podemos ajustarnos para no sucumbir. Este medio comprende el aire que respiramos, el alimento que ingerimos, el agua que bebemos. Incluye, asimismo, el conocimiento de la temperatura, de la luz, de la lluvia, del viento, de la humedad atmosférica, la presión, el suelo. También abarca la vida vegetal y animal e incluye al hombre mismo, su personalidad intrínseca, sus valores culturales, sociales y económicos. Así, todos los elementos del ambiente afectan nuestra vida, nuestra salud, nuestra felicidad, nuestros campos cognoscitivos y afectivos. Las plantas influyen la vida misma del hombre y determinan en sobremanera su existencia, satisfaciendo sus necesidades primordiales.

II. DISCIPLINAS CIENTIFICAS

Los conocimientos sobre la vida de las plantas se han obtenido mediante el método científico. La interrelación de la Botánica con la Bioquímica, Biofísica, Química Orgánica, Geología, Zoología y Meteorología es más estrecha que lo que uno se imagina. Los hechos descubiertos en estas áreas científicas han proporcionado la clave para desentrañar una serie de problemas sobre las plantas; y viceversa, descubrimientos botánicos, han estimulado el avance de la Química Orgánica y otras disciplinas científicas. Así los instrumentos electrónicos ayudan sobremanera las investigaciones sobre

productos naturales; la ultracentrífuga ha hecho posibles avances en el estudio de la naturaleza del protoplasma; el microtomo es de suma utilidad en histología vegetal; los isótopos radiactivos en la genética y estudios de la Energía; la resonancia magnética nuclear y la espectroscopía, en la elucidación de estructuras moleculares.

Alguna vez cualquiera de nosotros nos habremos preguntado: ¿Qué objeto tiene el dedicarse a clasificar cientos de miles de especies? ¿Por qué estudiar cómo un vegetal se nutre? ¿O cómo respira? o ¿Para qué extraer drogas de ellas, si podemos sintetizarlas en un laboratorio? La verdad es una sola: Si no existieran las plantas, no habría vida en nuestro planeta Tierra, por ser los animales —y entre ellos el hombre— esencialmente heterótrofos, esto es, incapaces de fabricar sus propios alimentos.

III. UTILIDAD DE LAS PLANTAS

El estudio de las plantas es extenso y contempla su utilidad para el hombre, eje central en el plano físico. Las agrupamos en dos categorías: plantas sin clorofila y plantas con clorofila.

A. PLANTAS SIN CLOROFILA

La mayoría de las plantas sin clorofila comprenden las bacterias y los hongos. La Bacteriología estudia las primeras y la Micología estudia los segundos. Ambos grupos de plantas

obtienen energía y alimentos del rompimiento de las moléculas de organismos muertos o vivos. De esta manera se constituyen en:

1. *Guardianes de la Fertilidad de los Suelos:*

Los productos de descomposición son solubles en el agua de los suelos o de los océanos, sirviendo por lo tanto como nutrientes a plantas superiores y animales acuáticos. Así, pues, la fertilidad de los suelos depende de la descomposición de los organismos realizada por bacterias.

2. *Fijación del Nitrógeno:*

El aire que respiramos se compone de un 20% de Oxígeno y un 79%, aproximadamente, de Nitrógeno. El hombre es incapaz —y es paradójico— de usar ese nitrógeno para manufacturar proteínas, necesarias para la construcción de los tejidos. Sin embargo, ciertos seres microscópicos, las bacterias, hacen de puente entre el nitrógeno gaseoso inerte y el nitrógeno protéico utilizado por los organismos superiores.

El ciclo del N_2 en la naturaleza fundamentalmente comprende los siguientes pasos:

Nitratos del suelo $\longrightarrow$ absorción por las plantas autotrofas $\longrightarrow$ incorporación en moléculas orgánicas complejas $\longrightarrow$ plantas o animales muertos $\longrightarrow$ descomposición $\longrightarrow$ NH_3 $\longrightarrow$ $(NO_2)^-$ $\longrightarrow$ Nitratos del suelo.

El ión nitrato $(NO_3)^-$, la fuente más común de nitrógeno, es absorbido del suelo y puede ser convertido a grupo *amino* ($-NH_2$) u otra molécula orgánica. El origen de los nitratos del suelo— se establece a partir de la disolución de las rocas, o por los fertilizantes agregados a los suelos, o también por efecto de los rayos en las tormentas, que combinan el nitrógeno con el oxígeno.

Hay dos grupos de plantas fijadoras de nitrógeno: simbióticas y no simbióticas. Entre las primeras encontramos bacterias que viven

en *mutualismo*, en raíces de leguminosas; por ejemplo, el *Rhizobium leguminosarum*. Entre las segundas hay bacterias que viven libremente en el suelo, como especies de *Azotobacter* (aeróbicas) y de *Clostridium* (anaeróbicas saprofitas). También hay especies de algas azul-verdosas que poseen esta propiedad.

Una vez que el N_2 se ha incorporado a los tejidos vegetales (o de los animales que comen vegetales) permanece allí hasta que sucumben. Cuando esto sucede, los restos son atacados por bacterias de la putrefacción, anaeróbicas, que los llevan al estado de amoníaco. Este, luego es transformado a nitritos $(NO_2)^-$ por las bacterias *nitrosomonas* y *nitrosococcus*, y luego las *nitrobacter* los transforman en nitratos.

Denitrificación: Muchas especies bacterianas son capaces de utilizar los nitratos y pasándolos a nitritos y amoníaco los llevan hasta gas nitrógeno. Este proceso es desfavorable para el suelo ya que le sustrae los depósitos de nitratos.

3. *Alimentos:*

Hongos y bacterias son alimentos para una variedad de microorganismos que habitan suelos y aguas.

Las Setas (champiñones) sirven para el consumo humano. Los líquenes (asociación de hongos con algas) constituyen alimento primordial para los nativos de las islas del Pacífico. El maná que menciona la Biblia y que fue comido por los judíos cuando atravesaban el desierto (Exodo 16) es un líquen nativo de esa región.

4. *Antibióticos:*

Como su nombre lo indica, poseen la propiedad de inhibir el crecimiento de gérmenes patógenos. En los grandes laboratorios microbiológicos se cultivan en gran escala. (Ver Cap. 18).

5. *Fármacos:*

También los hongos pueden producir otro tipo de drogas no antibióticas. El caso más conocido es el hongo *Claviceps purpurea*, vulgarmente llamado Ergot, que parasita la gramínea Centeno. Este hongo produce un veneno sumamente activo llamado ergotamina, que administrado en dosis adecuadas se le emplea en tratamiento de ciertas hemorragias. Otro hongo muy conocido es la Levadura de Cerveza, o *Sacharomyces cerevisiae*, que contiene vitamina B, carbohidratos y lípidos.

6. *Procesos económicos:*

Las bacterias pueden utilizarse en la preservación de alimentos. Así, si la cuajada, que se ha formado por acidificación bacteriana de la leche, se somete seguidamente a una nueva acción de bacterias y hongos, se obtiene queso, cuyo sabor y consistencia dependerá de las condiciones y del tiempo de la acción fermentativa. El queso suizo debe sus huecos al gas que desprende cierto tipo de bacterias; el queso Camembert es suave porque ha sido formado por hongos; el color azul-verdoso del queso Roquefort se debe a pigmentos que poseen los hongos.

Con los jugos de frutas puede fabricarse vinagre debido al ataque de ciertas levaduras que los transforman en vino, y luego éste, por acción bacteriana, puede transformarse en ácido acético. Si la fermentación bacteriana continúa, entonces el vinagre puede pasar a acetona, solvente muy conocido.

Otro tipo de microorganismos producen acetona cuando atacan directamente los almidones obtenidos de los cereales (maíz, cebada, avena, arroz) una vez que dichas féculas se han calentado suavemente.

El Yogurth es un producto bacteriano. El metanol o alcohol de madera es producido por bacterias que prosperan en las fibras de la madera y atacan a la celulosa, que es un polisacárido.

La piel de la res antes de ser tanizada y convertida en cuero, necesita ser limpiada de residuos indeseables y para ello se utilizan bacterias que descomponen las proteínas.

En la preparación de las esponjas naturales, la acción combinada del aire, el sol y las bac-

terias, destruye las células muertas de las esponjas y sus contenidos se transforman en materiales solubles que son luego arrastrados por las aguas o en materiales volátiles que son arrastrados por la brisa; entonces queda el esqueleto de la esponja, poroso, suave, químicamente inerte y con la propiedad absorbente que le caracteriza.

7. *Prevención de epidemias:*

Cuando los alimentos o las aguas se contaminan, sobrevienen las epidemias, amenaza constante para las poblaciones urbanas y rurales.

Para aprovechar al máximo las aguas, se han construido equipos de tratamiento de residuos cloacales, donde cepas de bacterias son colocadas en grandes tanques con el propósito de que digieran el material sólido para solubilizarlo. Luego, los líquidos se filtran a través de arena fina, se airean convenientemente y se desinfectan lo suficientemente para destruir microorganismos nocivos que pudiesen permanecer suspendidos. Por último, se les conduce hasta ríos o lagos artificiales o simplemente se les hace destilar, para obtener agua potable.

B. PLANTAS CON CLOROFILA

1. *Alimentos:*

Para que una especie sea catalogada como alimenticia necesita llenar varios requisitos, entre ellos, principalmente:

1. El valor alimenticio nutritivo ha debido comprobarse mediante los análisis bromatológicos adecuados que demuestren tal valor.
2. No deben poseer tóxicos, o si los poseen, que éstos puedan ser fácilmente removibles.
3. El cultivo de la misma debe ser factible.

De todas las plantas conocidas en el mundo como alimenticias (unas 3.000) hay doce que podemos considerar básicas, o sea que de ellas depende la vida de mucha gente, y las cuales podemos reunir en cuatro grupos:

- a) Raíces y tallos comestibles: Papa, Yuca y Batata.
- b) Granos y cereales: Maíz, Arroz, Trigo, Caraotas y Habas de soya.
- c) Productoras de azúcar: Caña de Azúcar y Remolacha.

d) Frutas: Bananas y Cocos.

El Nuevo Mundo (el Continente Americano) ha sido fuente de plantas de utilidad valiosa en la vida del hombre, y que indudablemente contribuyeron al auge de la civilización.

Lo mismo puede decirse de las especies originadas en el Viejo Mundo, (Europa, India, Asia, Africa y China). Hoy en día todos estos vegetales se cultivan en cualquier región donde las condiciones de clima, suelo y agua lo permiten (Tabla 3-1).

TABLA 3-1

PLANTAS DEL VIEJO Y DEL NUEVO MUNDO ANTES DE 1492	
VIEJO MUNDO	NUEVO MUNDO
Trigo Avena Arroz Sorgo Lentejas Ajonjolí Caña de azúcar Oliivo Café Té Soya Gengibre Mostaza Pimienta Berenjena Espárrago Achicoria Ricino Lino Durazno Mango Ruibarbo Uvas Banano Coco Dátil Higo Granado Greifú (Pomelo) Fruta de pan Cebolla Zanahoria Alfalfa Pistacho Lúpulo Limón Patilla (Sandía)	Maíz Frijol Tomate Cacao Lechoza (papaya) Papa Calabaza Guayaba Aguacate Chirimoya Piña Yuca Merey Guanábana Níspero (zapote) Fresa Nuez Brasil Algodón Quina Vainilla Coca Onoto (achote) Tabaco Quinoa Sisal Pimento Caucho Girasol Mate Maní Sasafrás Alcachofa Frambuesa Tubérculos comestibles

2. *Fármacos*

Este campo de aplicación de las plantas clorofolias se contempla con grandes detalles, a través de los diferentes capítulos de esta obra y en el Apéndice A.

3. *Usos tecnológicos:*

El papel proviene del proceso a que se somete la *pulpa* de la madera de árboles, en especial los pinos, para obtener celulosa (Ver Cap. 11). También se utilizan algodón, lino, cáñamo, yute, ramio y sauce. Con las fibras de estas plantas se pueden fabricar cuerdas, textiles, muebles, esponjas, sombreros, chinchorros, sacos etc.

Las cortezas de muchos árboles contienen tanino, que industrialmente se usa para convertir la piel de los animales en cuero. También se obtienen colorantes, resinas y aceites. Las resinas pueden utilizarse en la industria de las pinturas o de plásticos, en la fabricación de explosivos, reactivos químicos, insecticidas y pulimentos.

De los tallos también se extrae el caucho, para la fabricación de neumáticos, plásticos, chicle y "pegalotodo". También suministran líquidos azucarados o siróps, extractos olorosos y bálsamos. El corcho proviene de cierta especie de roble. De la celulosa de la madera se obtienen plásticos como son celofán, rayón, colodión, celuloide, semicueros, cabellos artificiales, discos fonográficos, cintas magnéticas, esponjas artificiales, explosivos, etc.

La copra (fruto del coco) se utiliza en la fabricación de aceites fijos y jabones. Las esencias o perfumes de origen vegetal tienen alto valor, comparadas con las sintéticas, debido a su pureza y estabilidad.

La industria cervecera utiliza las inflorescencias del Lúpulo para darle el sabor amargo característico a la cerveza, mientras que los cereales son materia prima de carbohidratos sobre los cuales actúan las levaduras para producir la fermentación alcohólica.

El agar es un alga utilizada para medios de cultivo en Bacteriología; al alginato, extraído de ella, se usa en la industria de helados, mucílagos, cremas dentales y lociones medicinales, como agente estabilizante y emulsificante.

Y así, podríamos enumerar cientos de usos

tecnológicos de las plantas y sus productos (Fig. 3-1).

4. *Materiales de construcción:*

Numerosos son los árboles que proporcionan maderas para la industria de la construcción. Existen diversos tipos: duras, como la del Roble, nogal, cedro, y ciertos pinos; maderas suaves como la del cedro blanco, ciprés, abeto y pino blanco. En Venezuela abundan las maderas tropicales caoba, mijao, ébano, cedro, pardillo, nazareno, samán, gateado, maremare, balso, etc.

5. *Combustible:*

Los combustibles turba, carbón, lignito y petróleo, se han formado como resultado de presiones enormes en los estratos de la tierra por largos siglos y a grandes temperaturas, suponiéndose que provienen de las plantas más primitivas, como por ejemplo las Pteridofitas. También se extrae gas natural, para uso doméstico e industrial. Mediante la refinación del petróleo se obtienen diversos derivados como gasolina, aceites lubricantes, colorantes, reactivos químicos, ceras, plásticos, barnices, etc.

6. *Estabilización de las tierras:*

En nuestro país, lamentablemente, estamos sintiendo el efecto devastador de la tala y la quema. La destrucción de la vegetación acarrea consecuencias funestas como son: escasez de lluvias —ya que la vegetación tiende a incrementar la precipitación atmosférica— y erosión, pues la capa vegetal ayuda a fijar el suelo, de modo que los vientos no lo castiguen y destruyan. Por otra parte, cuando llueve y no existe la capa vegetal, no hay raíces que mantengan la infiltración del agua en el suelo, sino que ésta corre libremente, originando inundaciones y crecidas violentas de los ríos (Fig. 3-2).

7. VALOR ESTETICO Y EQUILIBRIO ECOLOGICO

Hay cosas que no tienen precio para la salud psíquica de los humanos y una de ellas es la emoción sentida cuando se contempla un jardín florecido, una colina con su verdor pri-

PRODUCTOS Y DERIVADOS SUMINISTRADOS POR LAS PLANTAS

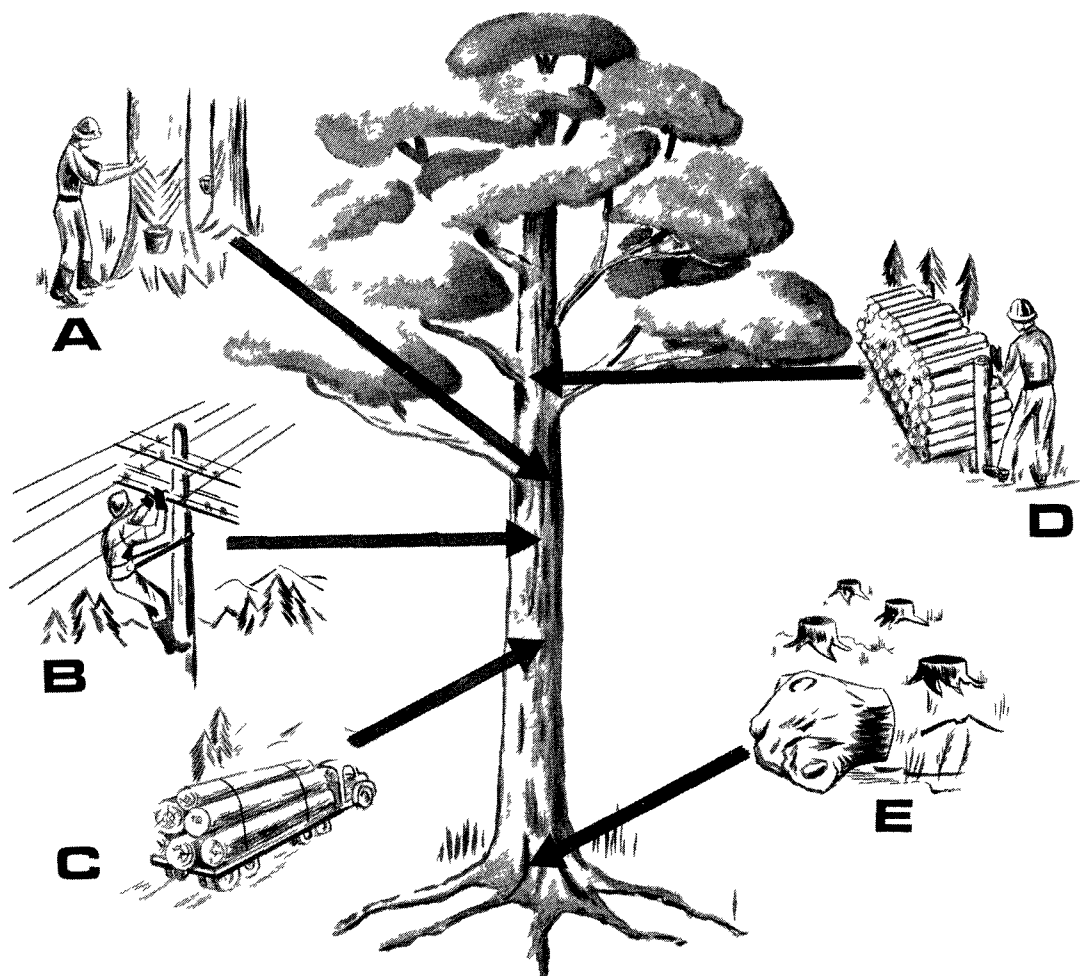
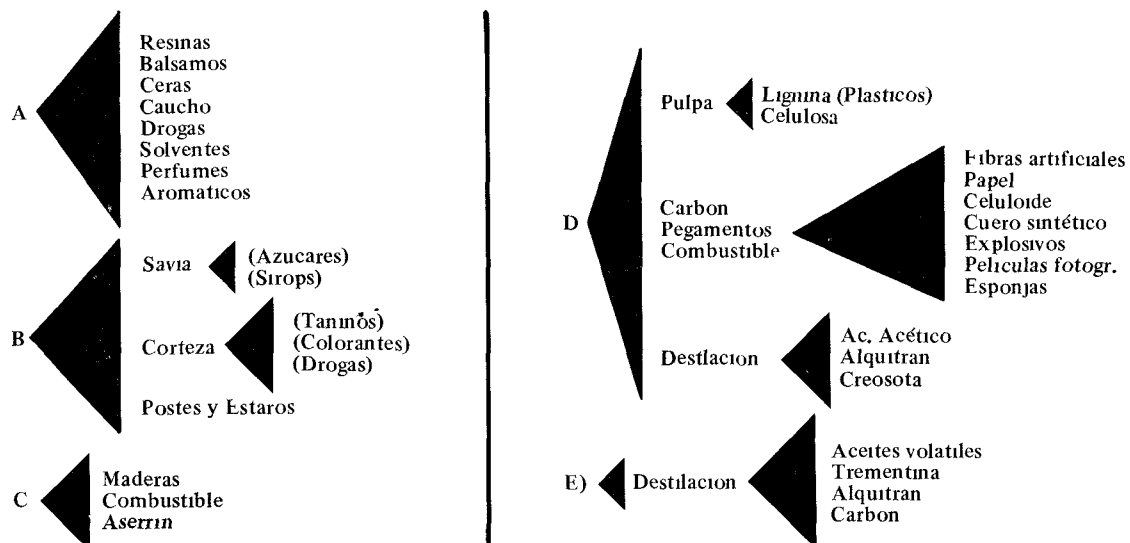


Fig. 3-1. La gama de productos y derivados que los arboles suministran al hombre, es realmente colosal.



Fig 3-2 El patrimonio forestal esta siendo arrasado por la tala indiscriminada y los incendios que convierten bosques y sabanas en hogueras y cenizas. Esto se traduce en erosion, suelos esteriles, inundacion de campos y poblados, muerte y ruina para la economia nacional (Fotos tomadas en los llanos bajos venezolanos y Parque Nacional de El Avila)





Fig. 3-3. Es menester la unión de los sectores oficiales responsables y pobladores en general, en pro de la defensa y conservación de los recursos que la Naturaleza nos prodiga, que son la base esencial de nuestro desarrollo. Todavía es tiempo para evitar una catástrofe ecológica donde "un día se detendrá la luna en el cielo, se secarán las flores, y en la selva sólo crecerán las piedras". (Foto del Parque de Suata).

maveral, un parque nutrido de árboles frondosos, o una avenida sombreada por sus arbustos.

Nuestras ciudades ostentan modernas avenidas, imponentes torres residenciales, soberbias autopistas, producto del crecimiento socioeconómico contemporáneo; sin embargo, los parques y jardines botánicos son escasísimos y muy poco apreciados. Por otra parte, los atentados en perjuicio de bosques y montañas, que sucumben bajo la acción devastadora de la tala y la quema, convirtiéndolos inexorablemente en desiertos, se acentúa cada año más.

Y a la par, las hermosas colinas circundantes, también se convierten en panales de concreto. Y lo más grave aun es que este clamor nacional a veces no encuentra eco entre los dirigentes responsables del patrimonio nacional. Por ésto, la conservación tiene que ser incorporada urgente y diligentemente en los planes de desarrollo cultural del país, si es que sinceramente queremos evitar un descalabro del equilibrio ecológico, del cual depende en gran medida, la supervivencia del hombre y su desarrollo armonioso.

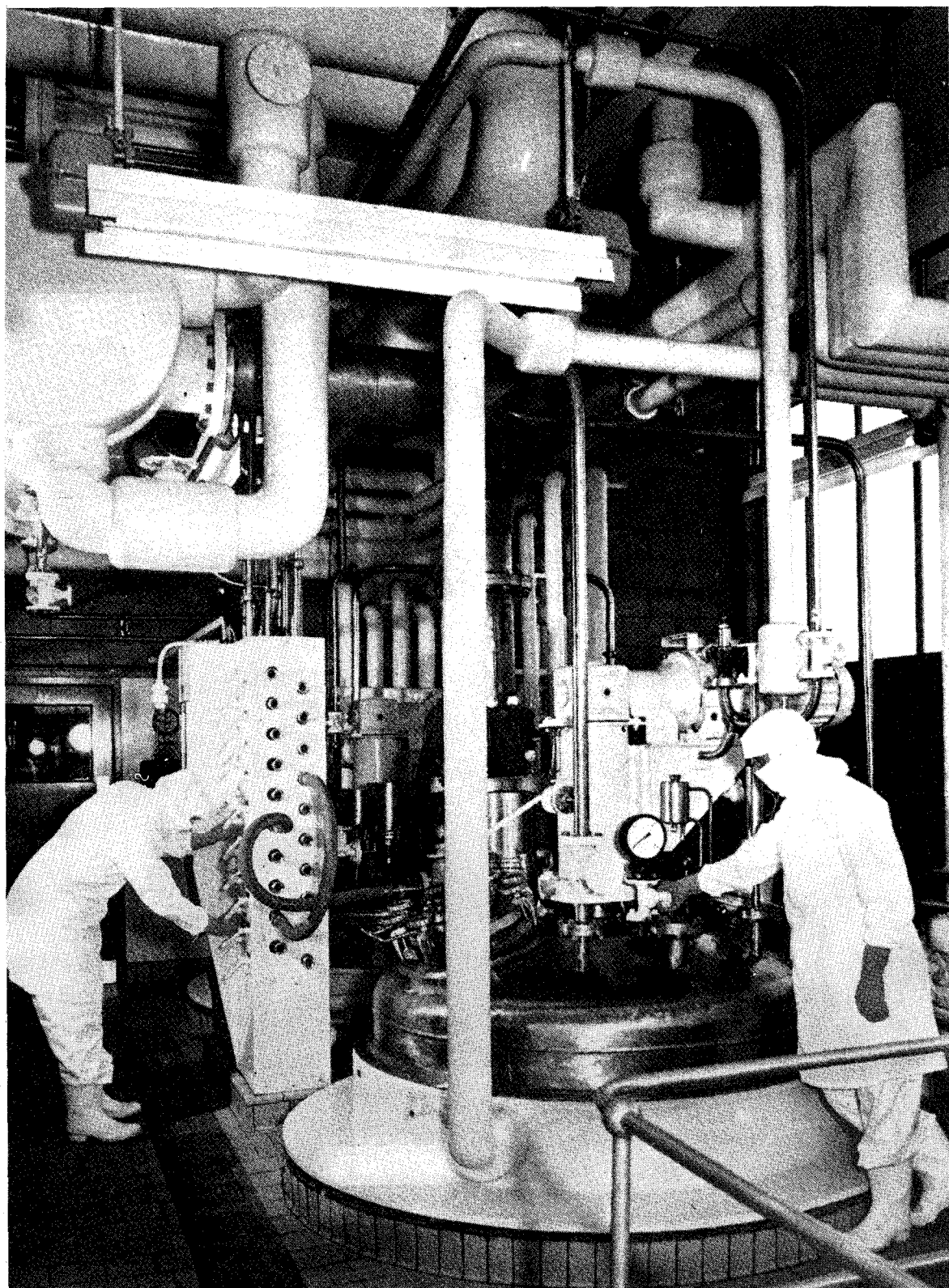
(Fig. 3-3).

LECTURAS SUPLEMENTARIAS

1. BOTCHER, H. M. *Enigmas de las Drogas Maravillosas* Daimon, Barcelona. 1965.
2. DENO, R. A. Geographic distribution of drug plants. *Lloydia* 25: 271-280 (1962).
3. DUKE, J. A. Ecological amplitudes of herbs, spices and medicinal plants. *Lloydia* 38: 404-410 (1975).
4. FARNSWORTH, R. Importance of secondary plant constituents as drugs. En: *Phytochemistry Vol. III*. Van Nostrand Reinhold. 1973.
5. MILLER, P. Plants as organic laboratories. En: *Phytochemistry Vol. I*. Van Nostrand Reinhold. 1973.
6. RAFFAUF, F. Plants as sources of new drugs. *Econ. Bot.* 14: 276 (1960).
7. SCHEINDLIN, S. New Developments in plant drugs. *Amer. Jour. Pharm.* 136: 216 (1964).
8. SCHULTES, R. E. Importance of Plant chemicals in Human affairs. En: *Phytochemistry Vol. III*. Van Nostrand Reinhold. 1973.
9. TCHICOV, T. Frutas, flores y hojas en la U.R.S.S. *Revista de la O.M.S.*: 18-23. Ginebra. (1973).
10. WILLIAMS, J. S. *Environmental pollution and mental health*. Information Resources Press. Washington D. C. 1973.

CAPITULO 4

**LAS
PLANTAS
MEDICINALES
Y LA
INDUSTRIA
FARMACEUTICA**



La industria farmacéutica ha sido calificada como "la industria en continuo crecimiento". El desarrollo de productos o especialidades farmacopólicas a base de sustancias extraídas de vegetales acarrea años de investigación científica y tecnológica. Este esfuerzo envuelve farmacéuticos, químicos, ingenieros, biólogos, médicos y una variedad de personal técnico y administrativo altamente calificado. (Foto cortesía de CIFAVE y Laboratorio Palenzona).

La búsqueda de nuevos fármacos de origen vegetal, ha ocupado el interés de farmacognostas y fitoquímicos por muchas décadas. Exploraciones para recolectar especies, y análisis químicos, se han enfocado a la búsqueda de sustancias de probada actividad farmacológica sobre trastornos cardíacos, digestivos, cáncer, artritis, psicosis, infecciones, etc.

La creencia falsa de que las plantas y sus productos no tienen vigencia hoy en día y que solo interesan las sustancias sintetizadas en laboratorios, está descartada definitivamente. Puedo citar las frases textuales del famoso fisiólogo de la Universidad de Texas, Estados Unidos, Dr. Alfredo Taylor: "En nuestros veinte años de investigaciones sobre cáncer no hemos logrado tanto éxito con productos químicos sintéticos, como con extractos vegetales. No hay un solo agente químico que haya inhibido completamente el crecimiento o destruido el tumor, sin causar disturbios en tejidos sanos. Por norma, los productos naturales son menos tóxicos que los sintéticos, ya que ellos han sido desarrollados en asociación con la vida".

Los remedios nativos o caseros conocidos en la medicina folklórica, siguen vigentes. Estudios estadísticos muestran que alrededor de las dos terceras partes de la población mundial se medica con drogas crudas, esto es, con las denominadas comúnmente "yerbas curativas" (Tablas 4-1 a 4-4). Sin embargo, cuando se habla de plantas medicinales, muchos sonrían maliciosamente visionando al brujo provinciano supersticioso, sin detenerse a pensar que la medica-

ción naturista ha dado origen al estudio científico de las plantas medicinales. Es la naturaleza la que proporciona el punto de partida para los futuros medicamentos.

Hoy en día, la práctica de la receta farmacéutica ha cambiado sensiblemente. Sabemos que hasta hace pocos años los récipes expedidos por los médicos requerían de continuas manipulaciones por parte del farmacéutico para elaborar jarabes, píldoras, supositorios, papeletas, etc. Esta práctica ha ido decreciendo y los medicamentos se expenden en envase original, elaborados en laboratorios farmacopólicos industriales, denominándoseles *productos* o *especialidades farmacéuticas*, o comúnmente, *patentados*.

Esto no quiere decir, que la utilización de productos naturales vegetales haya pasado de moda. Lo que ha ocurrido es que si bien, antes, el farmacéutico enfocaba más su estudio e interés por la anatomía, organografía e histología vegetal, hoy lo hace hacia la fitoquímica, tratando de aislar, purificar, determinar la estructura molecular y analizar la actividad farmacológica de las sustancias contenidas en los órganos vegetales. Este es el nuevo enfoque que hemos dado a la Farmacognosia en diferentes Facultades de Farmacia. De tal manera que el farmacéutico moderno, al conocer los principios terapéuticamente activos y también las sustancias inertes que las acompañan en los tejidos vegetales, logra un mayor rendimiento en el proceso de extracción y purificación, así como también en la elaboración del producto industrial, el cual contendrá la actividad far-

PLANTAS
APROVECHADAS
COMO
REMEDIOS
NATIVOS

TABLA 4-1

APLICACIONES TERAPEUTICAS

	<i>Porcentaje</i>
Trastornos digestivos	18
Dolores	16
Heridas	11
Enfermedades específicas	11
Malestares del tracto respiratorio	9
Piel	8
Fiebre	6
Trastornos circulatorios	6
Trastornos genito-urinarios	5
Resto	10

TABLA 4-2

ORGANO DE LA PLANTA UTILIZADO

	<i>Porcentaje</i>
Raíz	19
Tallo entero	5
Corteza	26
Hojas	32
Flores	4
Frutos	7
Látex o exudados	7

TABLA 4-3

VIAS DE APLICACION

	<i>Porcentaje</i>
Tomadas internamente	64
Vía externa	36

TABLA 4-4

VEHICULO UTILIZADO

	<i>Porcentaje</i>
Ingeridas directamente	17
En infusiones, mezclas, pócimas, etc.	83

macodinámica esperada de la droga aislada del vegetal.

A primera vista, estas operaciones fitoquímicas aparentan ser relativamente fáciles y simples, mas en la práctica, estos procesos se convierten en ciencia y arte, aprendidos por el estudio, por la experiencia o por ambos.

En los procesos industriales hay que cuidarse de extraer sustancias indeseables con el mismo solvente, de altas temperaturas, de oxidaciones, hidrólisis y polimerizaciones y en general de que el proceso sea comercialmente práctico, asegurándose que la adquisición de la materia prima sea constante, suficiente y segura.

Todo este trabajo, realizado por el experto en procesos fitoquímicos, redundará en tres ven-

taja.: el médico dispondrá de un dosaje más exacto, el farmacéutico tendrá una *forma farmacéutica* (Patentado) más elegante y libre de constituyentes inertes, y el industrial mantendrá una producción constante con costos uniformes.

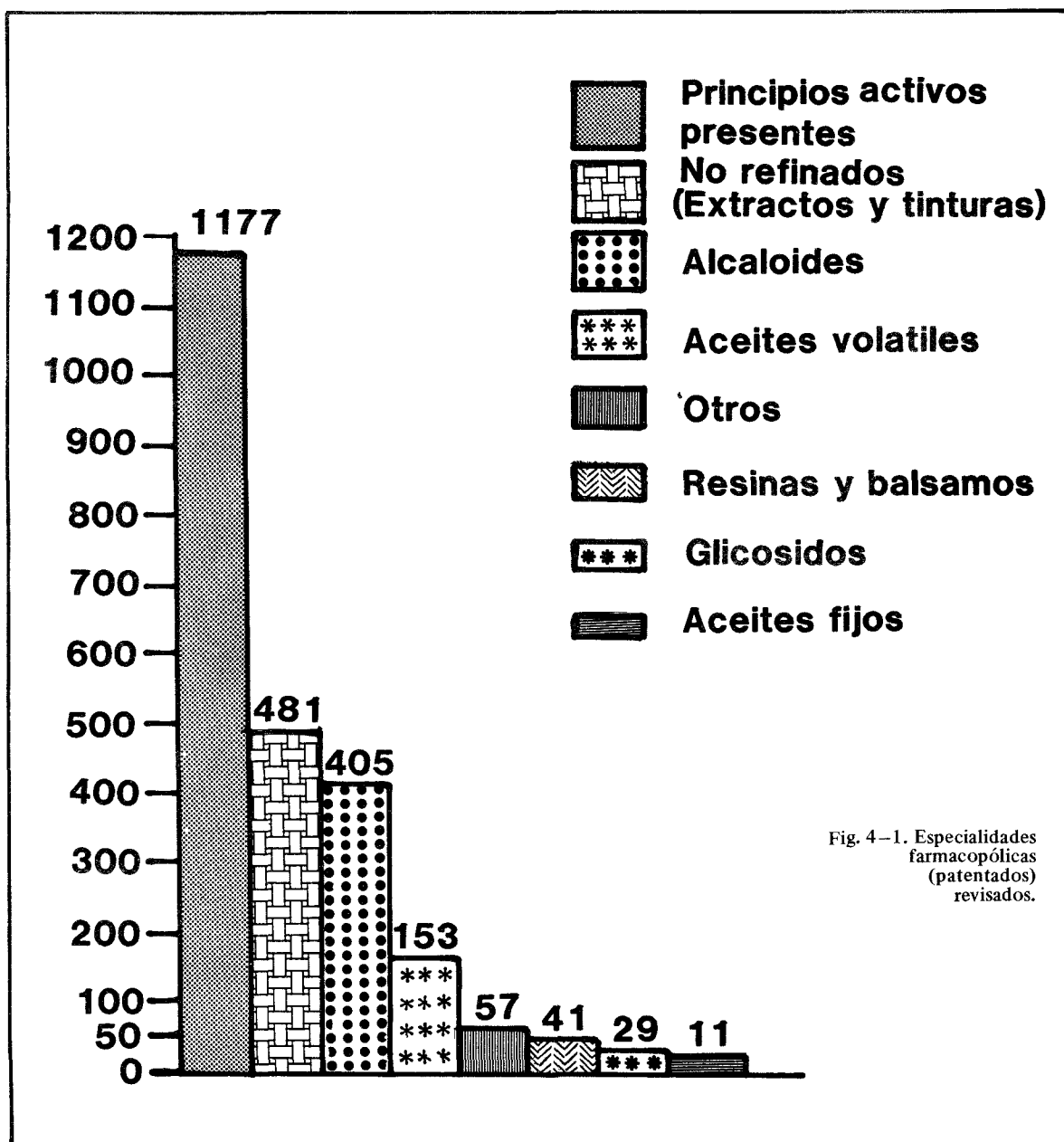
La síntesis química, generalmente se realiza cuando la conveniencia económica obliga a ello. Muchas veces los costos de la materia prima y las dificultades para proveerse de ella convenientemente en las fuentes geográficas, dan pie para recurrir a la síntesis. Pero hay que tener presente que muchas moléculas de productos naturales son tan complejas, que duplicarlas sintéticamente constituye un reto intelectual; entonces es más ventajoso extraer y purificar los constituyentes a gran escala y tratar de me-

jorar la actividad farmacológica, reduciendo los efectos secundarios indeseables que puedan provocar en el organismo humano.

Otras veces, los fármacos tienen origen de semisíntesis, debiéndose hablar entonces de *productos naturales modificados*. Tal es el caso del alcanfor, el cual se obtiene a partir del acetato de isobornilo, que a su vez proviene del canfeno; éste se obtiene del cloruro de bornilo, y éste a su vez del pineno, el cual es un hi-

drocarburo contenido en el aceite de trementina, extraído de los pinos.

Un estudio estadístico realizado por el autor, en el año de 1969, para conocer la proporción de sustancias de origen vegetal (*per se* o modificadas) contenidas en 1.200 *productos* o *especialidades farmacéuticas* en el mercado venezolano, debidamente registradas en la División de Drogas y Cosméticos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela, arrojó las siguientes conclusiones (Figuras 4-1 y 4-2):



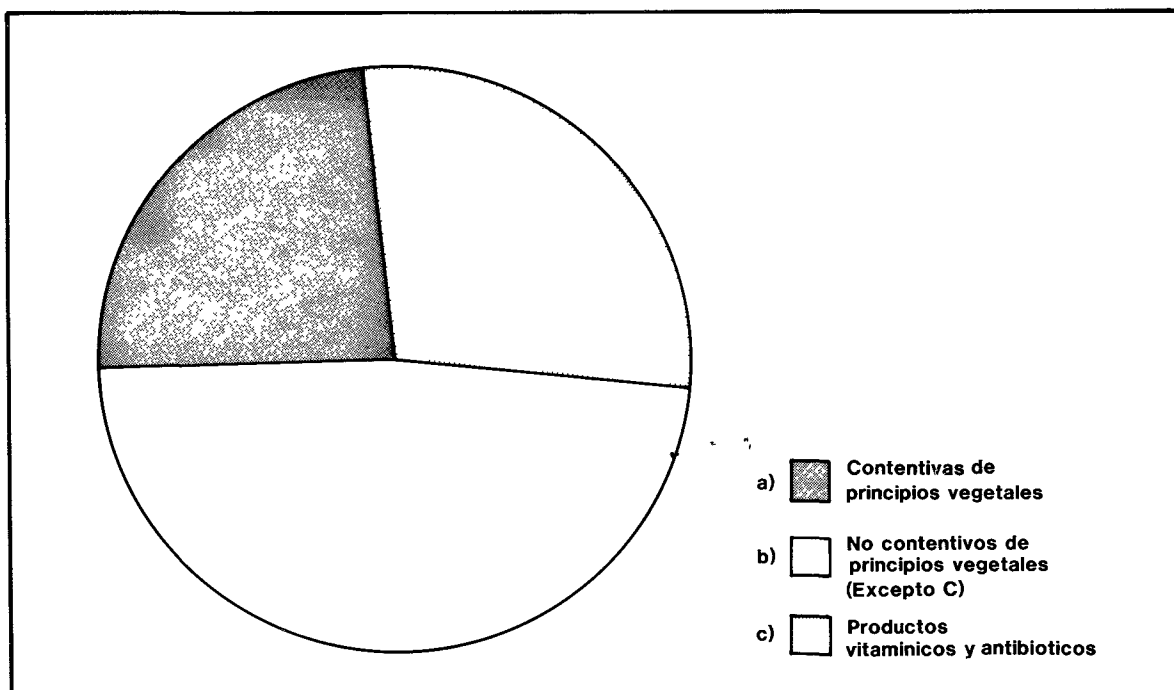


Fig. 4-2. Clases o agrupaciones de Productos Naturales que están contenidas en las Especialidades o Productos Farmacéuticos que se expenden en el mercado venezolano.

1. Alrededor de un 24% de las *especialidades farmacéuticas*, contienen drogas de origen vegetal, en su forma no refinada, o sus constituyentes aislados o modificados químicamente de alguna manera.
2. Un 28% está constituido por el grupo de vitamínicos, antibióticos y esteroides, que si bien no provienen directamente de fuentes vegetales, en muchos casos, la materia prima se extrae de plantas.

Concluimos, que el campo de la Fitoquímica en beneficio de la industria farmacopólica es amplio y de excelentes perspectivas con el propósito de obtener nuevos medicamentos y drogas maravillosas.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. ALBORNOZ, A. Status de los Productos y Especialidades Farmacéuticas en el Mercado Venezolano, conteniendo drogas derivadas de plantas. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 15: 308-318 (1965).
2. CARROZ, I. La Industria Farmacéutica en la Economía venezolana. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 3: 263-284 (1960).
3. CARTAY, R. Las Multinacionales Farmacéuticas. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 34: 81-100 (1976).
4. CELSI, S. El pasado, el presente y el futuro de la Farmacia. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 20: 103-138 (1967).
5. C.I.F.A.V.E. La Industria Farmacéutica: su desarrollo. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 34: 51-71 (1976).
6. GOSSELIN, R. A. Status de los productos naturales en el mercado farmacéutico norteamericano. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 14: 59-62 (1965).
7. OROPEZA, N. La Industria farmacéutica venezolana y la investigación. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 16: 80-104 (1966).
8. PICON, C. F. y F. AZUAJE A. Farmacopea y formulario, su estado actual. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 34: 65-71 (1976).
9. SPILVA de LEHR, A. *Guía de las Especialidades Farmacéuticas en Venezuela*. Edic. Martínez Murgía, Madrid. 1979.
10. TERRON, E. La Información científica en la Industria Nacional. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 14: 152-158 (1965).

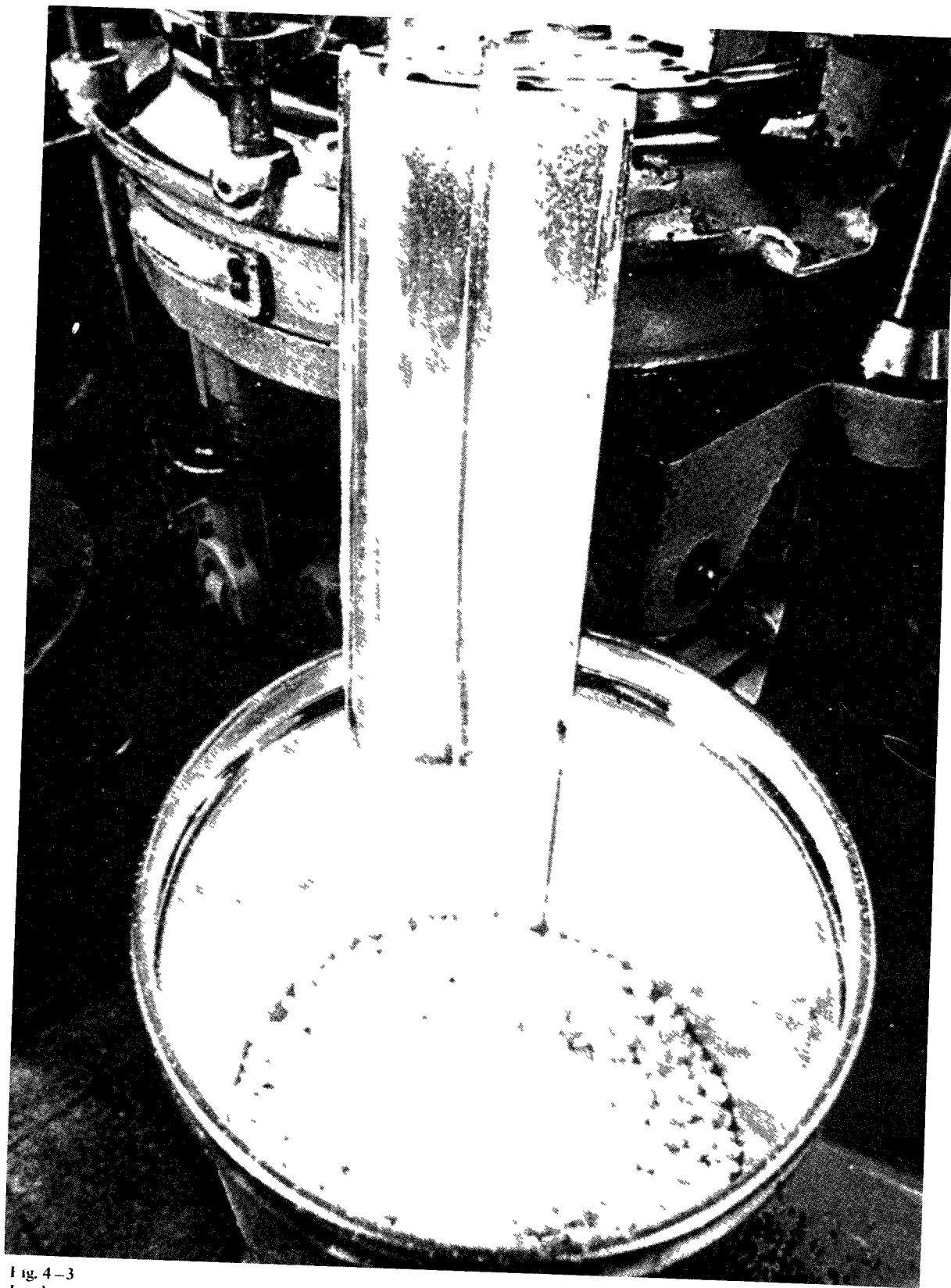
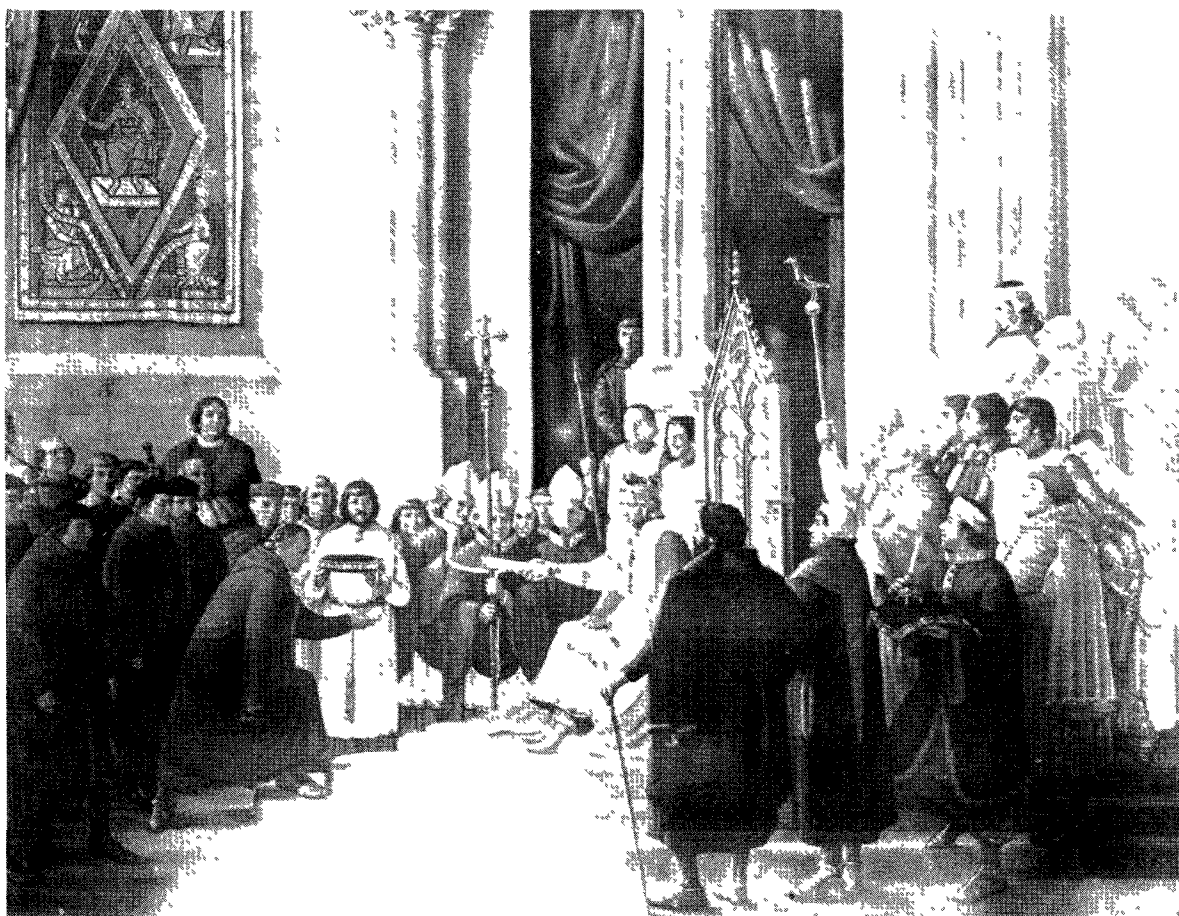


Fig. 4-3

La diosgenina, extraída de rizomas de *Dioscorea* y frutos de *Solanum*, es convertida mediante síntesis química y microbiológica a progesterona. El desarrollo de los esteroides de semisíntesis abrió el camino para el uso de los anticonceptivos orales, en forma de tabletas (Foto cortesía de la Fundación Cosmos de Venezuela).

CAPITULO 5

**FARMACOGNOSIA
Y
FITOQUIMICA:
SUS
ALCANCES**



Separación de la Farmacia de la Medicina (1240 D.C.) Federico II, Rey de Sicilia, en el año 1240 dictó un decreto imperial garantizando a los farmaceutas su independendencia profesional, estableciendo las responsabilidades legales para cada ciencia. (Dibujo de la serie "Historia de la Farmacia en gráficas", patrocinada por Parke, Davis & Co.)

I. INTRODUCCION

El término "Farmacognosia" deriva del griego *pharmakon*, que significa base medicamentosa o droga y *gnosis*, conocimiento; fue enunciado por primera vez en 1815 por Seydler en una publicación intitulada *Analecta Pharmacognostica*.

La Farmacognosia ha pertenecido a las ciencias y las artes médicas, desde que la humanidad comenzó a tratar las enfermedades. Se desarrolló, como ya se dijo en el Capítulo I, desde las civilizaciones antiguas con la utilización de órganos vegetales y animales para preparar pociones curativas que eliminaban el dolor y el sufrimiento.

La Farmacognosia se ha definido como "una ciencia aplicada que tiene que ver con las características biológicas, bioquímicas y económicas de las drogas naturales y sus constituyentes". Es un estudio tanto de las drogas crudas de origen vegetal y animal como también de sus derivados. En un sentido estricto, la connotación de Farmacognosia implica un conocimiento particular de los métodos para identificar y evaluar drogas de origen natural.

En un sentido amplio, la Farmacognosia es la ciencia que trata del estudio de las drogas de origen vegetal y animal, su historia, distribución geográfica, cultivo, recolección, selección, preparación, preservación, comercio, caracterización morfológica e histológica, identificación, extracción de sus principios activos, determinación de su composición química, en sayos y valoración, adulteraciones, formas far-

macéuticas, posología, acción farmacológica e importancia socio-económica.

La Farmacognosia está estrechamente relacionada con la Botánica y la Química Orgánica, y según la historia, puede ser considerada como la precursora de éstas. La idea más completa de los alcances de la Farmacognosia fue presentada por Fluckinger quien estableció que: "es la aplicación simultánea de diversas disciplinas científicas, con el objeto de adquirir conocimientos sobre las drogas en todos sus aspectos posibles".

La Farmacognosia, en el pensum de estudios de Farmacia, constituye un importante vínculo entre la Farmacología y la Química Orgánica, por una parte, y entre la Técnica Industrial Farmacéutica y la administración Farmacéutica, por otra. La Farmacognosia y la Farmacología, derivaron de la antigua *Materia Médica*, donde ambas se estudiaban como una sola disciplina científica. La vinculación entre la Farmacognosia y la Farmacotecnia, se pone de relieve en el Capítulo 4. En lo concerniente a la Administración Farmacéutica, sabemos que el precio de la elaboración de la prescripción facultativa por el farmacéutico, está estrechamente relacionado con los costos de las operaciones inherentes a la Farmacoergasia, Farmacoemporía y Farmacodiascomia, principalmente (Fig. 5-1).

II. RAMAS DE LA FARMACOGNOSIA

El estudio de la Farmacognosia se lleva a cabo a través de sus diferentes secciones:

1. Farmacohistoria:

Estudia la relación, en el tiempo, de los sucesos importantes ocurridos durante la evolución de las ciencias farmacéuticas, relacionadas con la preparación de fármacos.

2. Farmacogeografía:

Distribución geográfica de las plantas productoras de drogas o con actividad biológica.

3. Farmacoetimología:

Génesis de los nombres con que se designan las drogas.

4. Farmacoergasia:

Cultivo, recolección y preparación de las plantas y sus órganos utilizados en terapéutica.

5. Farmacobotánica:

Comprende la citología, histología, morfología, anatomía, fisiología y taxonomía vegetal.

6. Farmacoemporía:

Producción, comercio, exportación e importación de drogas.

7. Farmacodiascomia:

Los procedimientos empleados en embalajes de drogas.

8. Farmacozoología:

Fármacos provenientes del reino animal.

9. Farmacoquímica:

Trata de la extracción, separación, purificación e identificación de los principios activos de los productos naturales.

10. Farmacoetnología:

Estudia las diversas maneras como se han usado las plantas y productos naturales, según la medicina y costumbres populares.

FITOQUIMICA

Este vocablo, proveniente del griego *Phyton* (planta o vegetal), literalmente significa, química de las plantas. Ya que los procesos celulares son estudiados especialmente por la Bioquímica Vegetal, la descripción más restringida le reserva a la Fitoquímica, el estudio de las sustancias vegetales; extracción, separación, purificación y elucidación de sus estructuras moleculares.

Los métodos fitoquímicos son herramientas importantes para resolver problemas en varias disciplinas científicas: genética, fisiología vegetal, fitopatología, taxonomía, ecología, fitogeografía, paleobotánica, etc. Estos métodos han contribuido a la determinación de estructuras, a corroborar orígenes biosintéticos, a proveer medios de identificación de metabolitos secundarios, a dilucidar mecanismos de acción de hormonas, en la búsqueda de los orígenes parentales de híbridos, etc.

Tratándose del estudio de especies botánicas proveedoras actuales o potenciales de fármacos, la Fitoquímica y la Farmacognosia tienen vastas áreas sensiblemente comunes.

III. DEFINICIONES

1. DROGA:

Es toda sustancia natural o sintética capaz de ser transformada en medicamento. Puede por sí misma tener o no propiedades terapéuticas.

2. MEDICAMENTO:

Es toda sustancia que bajo forma farmacéutica y a dosis determinadas, se introduce en el organismo para procurar la salud.

3. DROGAS CRUDAS:

El término *crudo*, (en Farmacognosia) se aplica a algún producto natural cuyo valor no ha sido mejorado o perfeccionado por desmenuzamiento, molienda, trituración, destilación, evaporación, extracción o algún otro tratamiento que exceda lo primordial para un correcto empaquetamiento y preservación hasta el preciso momento de su elaboración.

4. PRODUCTO NATURAL:

Es toda sustancia de origen orgánico o inorgánico que se halle en la naturaleza y que pueda ser aislada y procesada por el hombre.

El término *mejorado* significa cualquier producto natural en su condición de droga cruda, cuyo valor haya sido mejorado o perfeccionado mediante algún proceso físico. Esto no se refiere a productos que hayan sido artificialmente mezclados con otras sustancias, o que la estructura molecular, tal como se encuentra en la forma natural, haya sido modificada.

5. SUERTE COMERCIAL:

Es la apariencia del producto, tal como es expendido en el comercio.

6. PRODUCTOS TECNICOS:

Aunque el farmacéutico está principalmente dedicado a sustancias que tienen aplicación en la salud pública, él sabe que muchas de ellas son utilizadas también como bebidas, especias, cosméticos y productos técnicos. Así, tenemos que la cafeína (extraída de las semillas de café y de las hojas de té) tiene aplicación farmacológica; sin embargo, el uso de éstos se mantiene como bebidas estimulantes. La mostaza y el clavo-especia, tienen aplicación terapéutica específica, pero mantienen su demanda en el comercio como especias y condimentos. Ciertas industrias dependen del procesamiento de la trementina, del aceite de linaza, la pectina y de numerosos productos naturales que tienen una aplicación relativamente limitada en el campo netamente farmacéutico.

IV. ADULTERACION DE LAS DROGAS

Es la inclusión de materia extraña en las drogas, hecha de manera intencional o no. Las diferentes formas de adulteración de las drogas crudas son: falsificación, mezcla, sustitución, deterioro, inutilización e inferiorización.

1. FALSIFICACION:

Trata de la adición intencional de materia extraña a las drogas crudas con el propósito de

engañar al comprador. Por ejemplo, la adición de almidón al jengibre o a la altea.

2. MEZCLA:

Consiste en el agregado de un artículo a otro, ya sea por accidente, ignorancia o descuido. Por ejemplo, a las hojas de Eucalipto le pueden añadir cierta cantidad de residuos de tallos que exceda la norma establecida.

3. SUSTITUCION:

Ocurre cuando se utiliza o vende un producto en vez de otro; por ejemplo, las cortezas de especies de Quina que no sean las oficiales descritas en las Farmacopeas.

4. DETERIORO:

Es un término aplicado a cualquier reducción de la calidad de un artículo, debido a la destrucción o eliminación de constituyentes valiosos, en la destilación, extracción o envejecimiento, o también debido a la acción de la humedad, calor, hongos, insectos y otros agentes.

5. INUTILIZACION:

Se refiere a drogas cuya calidad, valor o utilidad han sido afectados por la acción de hongos y bacterias, no haciéndolas aptas para el consumo humano. Esto sucede corrientemente en las industrias alimenticia y cosmética.

6. INFERIORIZACION:

Esto se refiere a cualquier fármaco que no satisfaga las especificaciones oficiales, no importa la causa. Por ejemplo, la nuez vómica pulverizada que contiene sólo 1,15% de estricnina, se considera una droga de inferior calidad.

V. PROCESOS PRACTICADOS A LAS DROGAS CRUDAS

1. DESECACION:

Las drogas vegetales, raramente se utilizan al estado fresco; de aquí la importancia de los

procedimientos para conservarlas secas La desecación se consigue por procedimientos variables, y entre éstos podemos anotar

- a) Secado al sol directo o a la sombra,
- b) Mediante aire caliente y seco, a temperatura entre 40° - 80° C, en estufas,
- c) Liofilización, muy útil para deshidratación de granos y de semillas, y
- d) Deshidratación mediante sustancias inorgánicas sulfato de cobre, sulfato de calcio, cloruro de calcio, ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, etc

2 ESTABILIZACION

Consiste en la destrucción irreversible de fermentos (coagulación) sin que se alteren o se extraigan los principios activos, conservándose la integridad de la droga Para ello, se puede tratar el material con

- a) Alcohol caliente (de 95°) por media hora, procedimiento conocido como el método de Bourquelot, es antieconómico pues requiere mucho solvente.
- b) Procedimiento de Goris, que utiliza la acción del vapor de agua, es más económico que el anterior pero no es recomendable para hojas,
- c) Procedimiento de Perrot-Goris, fundamentado en la utilización de vapores de alcohol de 95° a la presión de 1/4 de atmósfera, por diez minutos, es conveniente para drogas recién colectadas
- d) Soluciones de sulfato de amonio o de bisulfitos,
- e) Vapores de sustancias químicas formol HCN, ozono
- f) Radiaciones ultravioleta e infrarrojas

3 SELECCION

Consiste en la separación manual o mecánica, de materias extrañas, impurezas y adulterantes agregados intencionalmente o no En las drogas constituidas por hojas, hay que separar un exceso de partes aéreas o de tallos basales En algunos casos la proporción de raíces con respecto a rizomas puede ser demasiado grande La suciedad y la arena deben ser removidas por tamización o mediante corrientes de aire

4 EMBALAJE

Segun el destino final de la droga, se debe escoger el tipo de embalaje que ofrezca protección eficaz y que brinde economía de espacio Las drogas que se deterioran con la humedad se envasan en recipientes herméticos metálicos Las gomas y resinas se embalan en cajas y las semillas en latas revestidas de estaño, o al menos en papel de aluminio o parafina Para los aceites se usan frascos de color ámbar, bien llenos y bien cerrados

5 ALMACENAMIENTO

Hay que estimar los factores primordiales para mantener en alto grado la calidad de la droga A excepción de algunos casos (como las cortezas), el almacenaje por largo tiempo no es recomendable Las drogas mantenidas a la intemperie siempre están propensas a ser atacadas por insectos, gusanos y roedores Deben ser examinadas frecuentemente y ante cualquier signo de enmohecimiento o de ataque de polillas, deben ser tratadas, o de lo contrario, desecharse

Las drogas que son almacenadas en sacos, fardos y cajas, reabsorben un 10% de su peso en humedad

En general, deben guardarse en vasijas selladas, acompañadas de un agente deshidratante Cuando se trata de grandes cantidades, el fondo de la caja debe ser llenado con óxido de calcio y separado por laminas perforadas Los aceites volátiles deben conservarse en recipientes llenos, herméticamente cerrados en frío y protegidos de la luz, ya que ésta les es adversa, dándoles aspecto desagradable y posiblemente causando cambios indeseables en sus constituyentes El oxígeno atmosférico aumenta la oxidación de las drogas crudas especialmente cuando hay oxidasas acompañando las Por todas estas razones, es muy conveniente que el almacenaje se haga en sitios con buena ventilación de aire seco y protegidos de la luz

VI. VALORACION DE LAS DROGAS

Valorar o evaluar las drogas significa identificarlas y determinar su calidad o pureza La

calidad de una droga se refiere al valor intrínseco de sí misma, esto es, la cantidad de principios activos presentes en ella

La identificación de las drogas generalmente se hace comparando una muestra representativa de la droga problema con un espécimen verdaderamente auténtico, corroborando el resultado con la información suministrada por la literatura científica que describe su identidad

La pureza de una droga es materia de la cual tratan las Farmacopeas, Formularios Códex y Medicamentos. La evaluación de las drogas envuelve varios métodos: la percepción, la microscopía, el físico-químico y el biológico

A. PERCEPCION

Se refiere a la evaluación por medio de los órganos percibidores, toma en cuenta morfología, tamaño, color externo e interno, fractura, olor y sabor de los órganos vegetales (Ver Cap 22)

B MICROSCOPIA

Ayuda a evidenciar los posibles adulterantes de las drogas pulverizadas. Aquí juega papel importante los conocimientos que de histología vegetal posea el analista. También, el método microscópico es útil en microanálisis cuantitativo: conteo de esporas, polen, bacterias, estomas, filamentos de hongos, células peritreas, pelos epidérmicos, etc (Ver Cap 22)

C METODOS FISICO-QUIMICOS

La Microquímica contribuye a detectar los constituyentes mediante la aplicación de reactivos químicos a secciones microscópicas de la droga o a una pequesimísima cantidad de polvo de la misma, trata de aislarlos e identificarlos. Lo primero se logra mediante el uso de solventes y de la sublimación. La identificación, se practica sobre los constituyentes aislados y purificados ayudándose de reacciones coloradas de los caracteres ópticos del sistema cristalino, del punto de fusión, de la determinación de índices de la solubilidad, de la gravedad específica, del contenido de agua, etc.

Completan la identificación de las drogas

crudas vegetales, la determinación de fibra cruda, de cenizas insolubles en ácidos, de cenizas totales y de sustancias extractivas en agua o alcohol. En la evaluación físico-química de las drogas se aplican los métodos siguientes: viscosimetría, colorimetría, polarimetría, refractometría, espectrofotometría, fluorometría, nefelometría, turbidimetría, polarimetría, electroforesis, cromatografía, distribución en contracorriente y espectroscopia (Ver Caps 23 y 24 y 25)

D METODO BIOLOGICO

Se lleva a cabo cuando los métodos anteriores son imposibles de realizar, son insuficientes, o con la investigación de nuevos fármacos. Se procede a ensayar su potencia biológica haciéndolos actuar sobre "substratos" adecuados y comparando en condiciones estandarizadas, la actividad de la muestra con la de un patrón de conocida actividad. Comprende, entre otros: dosajes comparativos, actividad inhibitoria, toxicidad, dosis mínima letal, etc. Es materia de la Toxicología y la Farmacología.

VIII. CLASIFICACION DE LAS DROGAS

El estudio particular de las drogas vegetales encuentra diferentes tipos de clasificación:

- A) *Taxonomica* Siguiendo los sistemas de clasificación de especies botánicas, según Engler, Bertham y Hooker, Rendle, Guinard, Hutchinson, etc.
- B) *Farmacodinamica* De acuerdo a la acción farmacológica (Ver Apéndice B)
- C) *Morfológica* Conforme al órgano vegetal empleado en terapéutica: raíces, tallos, hojas, flores, frutos, semillas (Ver Apéndice C)
- D) *Terapéutica* Según las formas farmacéuticas y las dosis del suministro del medicamento
- E) *Alfabética* Muy utilizada en Formularios, Farmacopeas, Medicamentos y Diccionarios especializados

F) *Química*: Con arreglo a los patrones moleculares de los constituyentes químicos de las plantas. Un criterio general de esta clasificación es el siguiente:

1. Agua: 40 - 80% (planta fresca).
2. Sustancias Minerales:
Cationes: Ca, K, Na y Mg, en forma de sulfatos, cloruros, fosfatos, citratos, oxalatos, etc.
3. Hidrocarburos: Terpenos y alifáticos.
4. Alcoholes (Generalmente al estado de ésteres): alifáticos, aromáticos, terpénicos y polioles.
5. Fenoles: Libres y esterificados (sobre todo en las esencias), o en forma de glicósidos, taninos y flavonas.
6. Aldehídos: En esencias y resinas.
7. Cetonas: En esencias.
8. Ácidos: Libres y en forma de sales y ésteres.
9. Carbohidratos.
10. Lípidos y Grasas. Simples: Glicéridos (ésteres de la glicerina y de los ácidos saturados). Complejos: fosfolípidos y fosfoaminolípidos.
11. Prótidos.
12. Glicósidos.
13. Alcaloides.
14. Aceites esenciales o volátiles.
15. Taninos.
16. Gomas.
17. Resinas, gomorresinas, oleogomorresinas.
18. Bálsamos.
19. Enzimas.
20. Vitaminas.
21. Antibióticos.

A través de los diferentes capítulos de esta obra, hemos adoptado el criterio de utilizar la clasificación química como la que mejor se ajusta a la naturaleza y desarrollo de nuestra exposición.

PROBLEMAS:

1. ¿Está la pureza de una droga circunscrita a la ausencia de materia extraña?

2. Diferencie la estabilización de la desecación. Distinga entre la estabilización y la curación.
3. Diferencie producto natural de fitodroga o fitofármaco.
4. ¿Cuál es la relación de la Botánica con la Farmacognosia, en cuanto a evaluación de las drogas se refiere?
5. Investigue los diversos sistemas de clasificación taxonómica de especies vegetales.
6. ¿Podría dividirse la Farmacognosia en dos ramas: Farmacognosia general o pura y Farmacognosia especial o aplicada? ¿Qué razones sustentarian este criterio?
7. ¿Podría reemplazarse el vocablo Farmacognosia por el de Química de Productos Naturales? ¿Por qué?
8. ¿Cómo contempla la Farmacognosia el lema homeopático: "lo similar cura lo similar"?
9. ¿Qué tipos de conocimientos científicos y tecnológicos debe poseer y qué normas debe tener presentes, una persona dedicada al cultivo y recolección de plantas medicinales?
10. Diferencie las variantes fisiológicas de las plantas: híbridos, mutaciones, variaciones, variedades y razas.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. ALBORNOZ, A. La Farmacognosia, hoy en día, en América Latina. *Rev. Colfar* 6: (1) 14-19 (1974).
2. DENO, R. A. Geographic distribution of drug plants. *Lloydia* 25: 271-280 (1962).
3. EVANS, W. C. Advances in Pharmacognosy. *Manufact. Chemist* Sep: 405-422 (1963).
4. GIRAL, F. Vicisitudes de las drogas americanas. *Ciencia (México)*, 23 (1): 1-4 (1964).
5. GUPTA, M. Capítulo 1. *Apuntes de Farmacognosia*. Universidad de Panamá (1975).
6. KREIG, M. G. *Medicina Verde: La búsqueda de plantas que curan*. Edit. Continental. México. 1968.
7. SAN MARTIN C., R. Modernas posibilidades de investigación en Farmacognosia. *Rev. Fac. Farmacia, U.C.V.* 17: 508-525 (1966).
8. SAN MARTIN C., R. Caps. 1 al 8. *Farmacognosia con Farmacodinamia*. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1968.

9 SAN MARTIN C, R La enseñanza de la Farmacología en Europa *Rev Fac Farmacia UCV* 33 123 145 (1976)

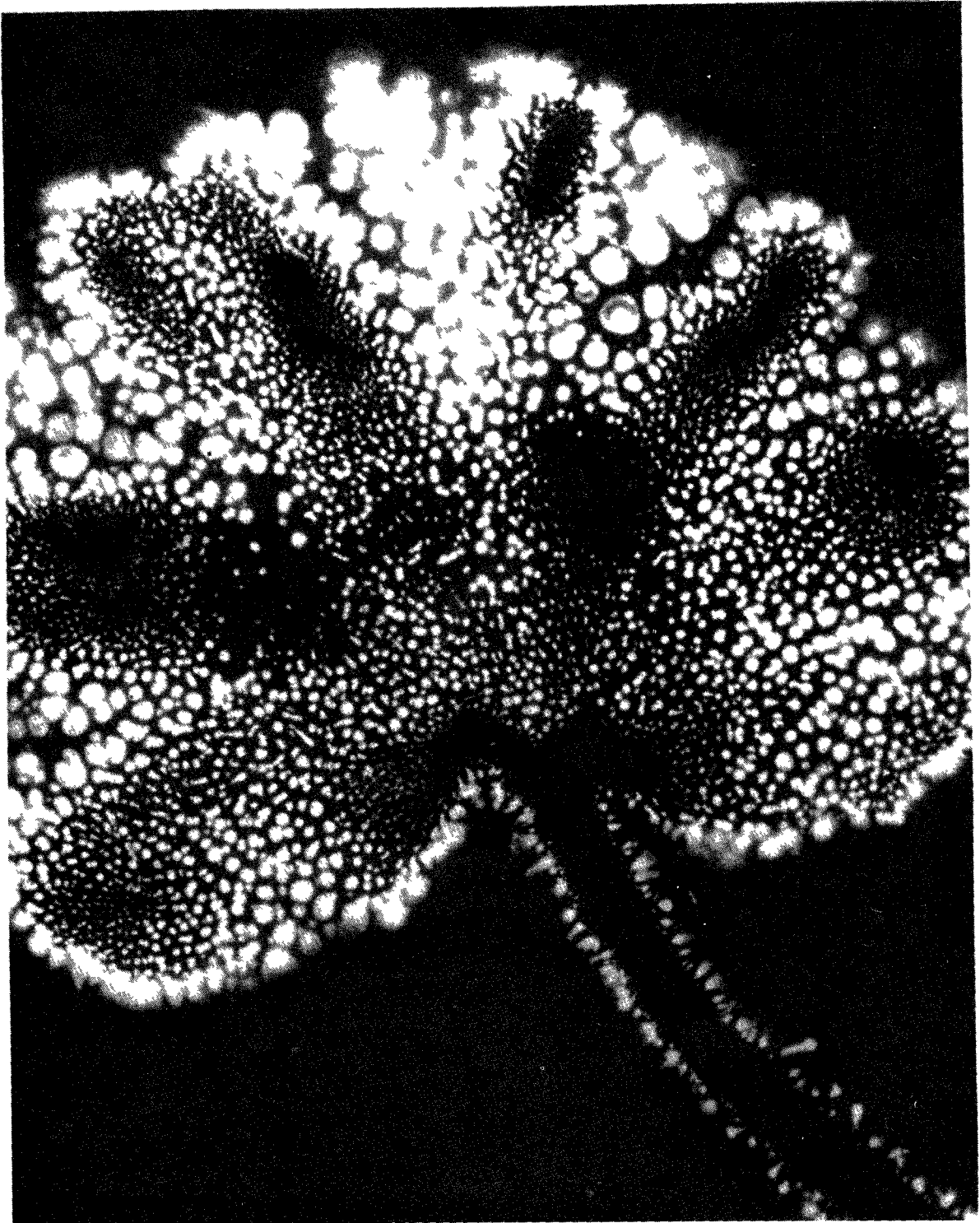
10 SCHULTES, R E El amplio panorama de la Botánica Médica *Rev Acad Col de Ciencias Exactas, Físic y Nat* 12 (47) 269 275 (1965)



Fig. 5-1. El cultivo y recolección de plantas medicinales (farmacoergasia) ha tomado gran auge en todos los países, con miras a la producción oficial e industrial de medicamentos. (Foto cortesía de S.B. Penick & Co.)

CAPITULO 6

LAS
PLANTAS
SON
SERES VIVOS:
FISIOLOGIA VEGETAL



Las plantas reaccionan física y emocionalmente ante estímulos ambientales, desarrollándose cabalmente en una atmósfera ecológicamente armónica. Esta fotografía Kirlan (que capta cuerpos excitados utilizando una corriente de alta frecuencia) muestra el halo o bioluminiscencia de una hoja (denominado cuerpo bioplasmico según la psicoenergética).

I. CARACTERISTICAS DE UN SER VIVIENTE

Es fácil distinguir entre un ser vivo y otro muerto, aunque difícil razonar tal criterio. Sin embargo, las características siguientes nos sirven de apoyo para ello:

1 CRECIMIENTO:

La capacidad potencial para crecer es signo de vida. No confundamos crecimiento con acrecimiento o aumento de tamaño (como el caso de un cristal que crece en una solución madre). El verdadero crecimiento está focalizado en el proceso llamado asimilación, esto es, utilización de la energía derivada de los alimentos en la construcción de los tejidos del organismo. Sin embargo, sabemos que éstos pueden dejar de crecer sin que por ello mueran.

2 MOVIMIENTO:

La carencia de movimiento no necesariamente indica ausencia de vida; tal es el caso de un árbol sin hojas en la época de invierno en las latitudes templadas.

3 REPRODUCCION:

Consiste en la génesis de nuevos individuos de la misma especie y naturaleza. Sin embargo, el fracaso en reproducirse no indica muerte.

4 IRRITABILIDAD:

Los organismos vivos reaccionan ante el medio, o sea, que responden a estimulaciones. Estos pueden ser cambios en la intensidad de iluminación, sonido, presión, falta de agua, composición mineral del suelo, etc.

5. DEMANDA CONTINUA DE ENERGIA:

Esta es la medida real, signo de vida, de un organismo. Mucho o poco que una planta o animal viva, estará empleando energía en procesos físicos y químicos complejos. El crecimiento, la irritabilidad, la reproducción y el movimiento son procesos que requieren gasto de energía. El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que se llevan a cabo en un organismo, necesarias para mantener su vida.

El fito-fisiólogo trata de explicar el comportamiento de las plantas en términos de las propiedades físicas y químicas de sus constituyentes celulares y de las leyes sobre la Energía.

II. COMPOSICION QUIMICA DEL PROTOPLASMA

La estructura celular consiste esencialmente de moléculas, y cualquier función fisiológica que ella realice estará basada en las propiedades de éstas.

Los elementos inorgánicos en las células vegetales son el agua y los minerales. El agua está presente en proporciones que varían desde

un 5 hasta un 95%; así, en las semillas la proporción es poca, más o menos del 5 al 10%; en las hojas es de un 50 a 90%; en un alga es de un 90%. O sea que, en líneas generales, la proporción de agua en la materia viva es de un 75%.

Los minerales están presentes entre un 1 y un 2%, en forma de cristales o en soluciones, libres o combinados con moléculas orgánicas. La Tabla 6-1 nos muestra la abundancia relativa de los elementos químicos en la materia viva.

de reacciones químicas, facilitadas por la presencia del agua, la cual es un excelente disolvente de la mayoría de los constituyentes celulares. Estas reacciones son de intercambio iónico, síntesis, descomposición y rearrreglos moleculares.

Para que estas reacciones se den, se necesitan ciertos factores apropiados de presión, concentración y temperatura. Ya que estas reacciones implican el rompimiento, la formación, o el rearrreglo de enlaces atómicos y como estos enlaces representan energía química, debemos

TABLA 6-1		
ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS ELEMENTOS EN LA MATERIA VIVA		
Elemento	Símbolo	Peso por ciento
Oxígeno	O	62,00
Carbono	C	20,00
Hidrógeno	H	10,00
Nitrógeno	N	3,00
Calcio	Ca	2,50
Fósforo	P	1,14
Cloro	Cl	0,16
Azufre	S	0,14
Potasio	K	0,11
Sodio	Na	0,10
Magnesio	Mg	0,07
Iodo	I	0,014
Hierro	Fe	0,010
Otros elementos	—	0,756

Los componentes orgánicos se hallan en proporciones muy variables, en muchas categorías, pero de todas ellas solamente cuatro son universales: a) carbohidratos; b) ácidos grasos y aceites; c) aminoácidos y proteínas; d) nucleótidos, nucleoproteínas y ácidos nucleicos. Se les denomina *metabolitos primarios*. (Ver Cap. 8). En general se puede decir que la distribución de la materia orgánica en las plantas es así: Carbohidratos 20%, proteínas 2% y grasas 1%.

III. REACCIONES QUIMICAS DEL PROTOPLASMA

La materia viva no es estática sino que, por el contrario, sus moléculas acarrearán una serie

esperar cambios energéticos acompañando estas reacciones. De aquí que éstas pueden clasificarse en endotérmicas o endorgónicas o sea que necesitan energía para que puedan llevarse a cabo y exorgónicas o exotérmicas que liberan energía. Pero, además de conocer a qué tipo pertenece una reacción dada, es necesario buscar otras características de modo que podamos apreciar sus alcances en el proceso celular; entre estas características cabe mencionar principalmente: grado de ionización, cambios de energía, catálisis y ley de acción de masas.

1. IONIZACION:

La materia viviente contiene una mezcla de ácidos ionizados, bases y sales, cuyo pH

generalmente está cercano a 7; las variaciones en el balance ácido-alcalino siempre son mínimas, pues de lo contrario se ocasiona la muerte celular. La materia viviente está buferizada, o sea protegida contra los cambios de pH, por contener mezclas complejas de varios electrolitos; los iones más comunes son:

$(\text{PO}_4)^{3-}$, $(\text{HCO}_3)^-$ y $(\text{CO}_3)^{2-}$.

2. ENERGIA:

Las moléculas de sólidos, gases y líquidos están sometidas a cierta agitación ininterrumpida que se conoce en físico-química como la *agitación térmica* que hace posible la interacción química. A mayores temperaturas la agitación será mayor y por consiguiente las reacciones se efectúan más rápidamente. Se ha demostrado que por cada incremento de la temperatura en 10°C , aproximadamente se duplica o triplica la velocidad de la reacción. Matemáticamente esto se expresa así: $Q_{10}=2$ a 3, donde Q se conoce como el *Coefficiente de Temperatura*; esto es, si un día la temperatura es 10°C más caliente que el día anterior, entonces las reacciones químicas en las células serán 2 a 3 veces más veloces.

3. CATALISIS:

La agitación térmica es insuficiente para activar muchas reacciones celulares ya que la temperatura de la materia viva es muy baja. Para que las reacciones se sucedan necesitan de algo que las acelere, necesitan de *catalizadores o enzimas*. (Ver Cap. 8).

4. LEY DE ACCION DE MASAS:

La velocidad de una reacción es proporcional a la concentración de las sustancias reaccionantes. Esta ley predice no solo la velocidad, sino también la dirección y la cantidad de la reacción.

En resumen, el agua mantiene la mayoría de los solutos en forma ionizada. La materia viviente es una mezcla compleja de ácidos, bases, sales y sustancias no electrolíticas. La temperatura de la célula, la concentración de los componentes celulares y la presencia de enzimas permiten numerosas reacciones, a di-

ferentes velocidades, en variadas direcciones y con formación de diversos productos y como resultado de tales reacciones se suceden cambios energéticos, alteración de concentraciones y modificaciones en la composición química protoplasmática.

IV. PROPIEDADES FISICAS DEL PROTOPLASMA

A. ESTADO COLOIDAL

La materia viviente no es ni sólido ni líquido, es un coloide. Está formada por una fase líquida, que es agua con sustancias disueltas, y una fase dispersa, que son proteínas y lípidos; sobre todo las partículas coloidales están en continuo movimiento desorientado, este es el llamado *movimiento browniano* el cual ayuda a que las partículas permanezcan suspendidas. Pero también, los coloides están dispersos debido a la presencia de cargas eléctricas, siendo todas las partículas electropositivas o electronegativas. Los coloides han sido clasificados como *hidrofílicos* e *hidrofóbicos*. Los primeros son más importantes en los sistemas biológicos, donde las partículas, además de poseer cargas eléctricas, están revestidas de moléculas de agua, previniendo que aquellas entren en contacto entre sí, lo cual le da más estabilidad al coloide.

La adición de agua a un coloide, o la eliminación de las partículas dispersas, determina su fluidez, lo que se conoce como el estado *sol*. En caso contrario, si se elimina agua o se añaden más partículas al sistema, éstas se agrupan mucho más y forman casi un sólido: el estado *gel*. Estos estados son reversibles, pues por aumento de la temperatura, cambios de pH o de presión, se puede convertir un gel en sol. El protoplasma varía de sol a gel rápidamente y ostenta propiedades de ambos estados; fluye libremente (característica de un sol) y también es elástico (propiedad de un gel).

B. DIFUSION

Puede definirse como el paso de una sustancia en forma de moléculas, iones o partículas, desde una región donde están en alta

concentración a otra donde la concentración sea menor, dando por resultado una distribución uniforme de la sustancia. La difusión en los líquidos es similar a la de los gases, pues las moléculas de agua y del soluto disuelto están en constante movimiento. La difusión está influenciada por factores tales como: temperatura, concentración de las partículas difusibles y la densidad del gas o líquido a través del cual se efectúa. Las sustancias difunden independientemente una de otra y no son afectadas por la dirección en que otras sustancias difundan al mismo tiempo. La difusión de solutos se ha considerado ser el principal medio por el cual las células obtienen alimentos, minerales, oxígeno y otros gases. El agua entra y sale de las células por difusión a través de sus membranas. El CO_2 entra a la célula disuelto en agua.

C. OSMOSIS

Las membranas celulares no pueden catalogarse como permeables o impermeables; la mayoría son permeables pero al mismo tiempo selectivas, o sea, más permeables a unas sustancias que a otras.

Cuando un solvente atraviesa una membrana semipermeable o selectiva, desde la alta concentración de agua a la baja concentración, estamos en presencia de la ósmosis. Esta difiere de la difusión en que: 1. Es el agua y no los solutos lo que difunde; 2. El movimiento es a través de una membrana selectiva permeable. 3. Este movimiento del agua es continuo hasta que la concentración (número de partículas disueltas por unidad de volumen) sea igual a ambos lados de la membrana.

Es importante tener en cuenta en que no es la cantidad de sustancias en solución ni la naturaleza química de ella lo que determina la velocidad ni la dirección de la difusión, sino la concentración. Sustancias insolubles no pueden difundir y por consiguiente no tienen efecto osmótico. Así, la sacarosa, azúcar soluble y osmóticamente activo, cuando se convierte en almidón, no es capaz de difundir. Debido al fenómeno osmótico, el agua y las sales minerales entran al vegetal a través de la raíz.

D. TURGOR

Cuando el agua entra a las células se desarrolla una presión que causa el repliegue del citoplasma sobre la pared celular; esta presión se llama *turgencia*. Se dice que la célula está túrgida cuando está completamente expandida o estirada presionando las células vecinas. La turgencia permite que las partes débiles del vegetal como son hojas y flores, se mantengan erectas, firmes y funcionando propiamente.

E. PLASMOLISIS

De igual manera, si una célula se expone al paso de una solución de azúcar, sal u otra sustancia de concentración mayor que la de su contenido celular, el agua difundirá desde ella hacia el medio exterior, lo que ocasiona que el citoplasma se retraiga de la pared celular; esto es la *plasmólisis*. Si el fenómeno se prolonga, la célula muere, pero si la célula plasmolizada se transfiere a un medio con agua pura, recobrará su estado original.

F. IMBIBICION

Además de la ósmosis el movimiento del agua contempla el fenómeno de *imbibición* que consiste en la absorción de agua por coloides, los cuales se hinchan y ganan peso. En la imbibición no se contempla la presencia de membranas, sino lo que ocurre es que el agua es fuertemente adherida a superficies de coloides (como celulosa, almidón, proteínas) y luego de mojarlas, penetra a la estructura llenando las cavidades submicroscópicas.

Cuando las semillas secas se siembran en un suelo húmedo, ellas toman agua por imbibición; esta humedad activa las enzimas, que empiezan a digerir la fécula y a transformarla en azúcares. Asimismo, se ocasiona la reactivación de las membranas protoplasmáticas y muy pronto la imbibición y la ósmosis actúan conjuntamente en el proceso de germinación de la semilla. En las células meristemáticas, cada partícula coloidal de proteína atrapa cientos de moléculas de agua, contribuyendo al crecimiento celular; este tipo de imbibición, frecuentemente denominado *hidratación*, es muy importante en las células muy jóvenes.

G. ENTRADA DE GASES

Los gases tales como CO_2 y O_2 entran y salen en las células, disueltos, y siguiendo las leyes de la difusión.

H. TRANSPIRACION

La pérdida de agua en forma de vapor por la planta se conoce como *transpiración*. Puede ser transpiración estomática, cuando difunde a través de los estomas de la epidemis foliar, o puede ser transformación cuticular, cuando se transpira directamente a través de la cutícula.

El proceso de transformación se efectúa por la difusión del agua a través de gradientes o etapas desde la vacuola hacia el citoplasma, la pared celular y los espacios intercelulares, saliendo a la atmósfera, finalmente.

I. GUTACION

Es la pérdida de agua, no en forma de vapor, sino de líquido en las márgenes de las hojas, fenómeno que se observa frecuentemente en las primeras horas de la mañana. La gutación aparece cuando la absorción del agua por las raíces es relativamente rápida, y las condiciones no son favorables para una rápida transpiración. Muchas plantas tienen estomas especializados llamados *hydátodos*, localizados en la punta de las nervaduras, que permiten la salida del líquido, por estar permanentemente abiertos.

J. ABSORCION

La planta repone continuamente la enorme cantidad de agua perdida por la transpiración, con la absorción por las raíces del agua del suelo, cantidad que es directamente proporcional a la temperatura del suelo, a la cantidad de aire contenido en éste, la velocidad de la transpiración y a la concentración de solutos en el suelo.

K. CONDUCCION

Las sustancias están continuamente movilizándose en el organismo vegetal, debido a los factores siguientes: a) Normalmente el agua

y sales son conducidos por las tráqueas y traqueidas del xilema; b) La senda principal de conducción de la savia elaborada (alimentos) son los vasos cribosos del floema; c) El movimiento de los alimentos puede ser: desde el sitio de síntesis, de reserva o de alto contenido alimenticio, hacia el lugar donde se necesita el alimento; o también desde el sitio de síntesis hasta el tejido de reserva; d) La conducción lateral de solutos se hace a través de los radios medulares; e) Las sales minerales también pueden ser transportadas en el floema

V. CLASIFICACION DE LOS VEGETALES

A. SEGUN LAS NECESIDADES DEL AGUA

1. PLANTAS XEROFITAS:
Habitan en zonas áridas; soportan gran escasez de agua por sus características: gruesa cutícula, parénquima acuífero, superficie de transpiración reducida y estomas generalmente cerrados.
2. PLANTAS HALOFITAS:
Se desarrollan en suelos altamente salinos y calcáreos.
3. PLANTAS HIDROFITAS:
Crecen en suelos pantanosos o simplemente en agua.
4. PLANTAS MESOFITAS:
Viven y se desarrollan bien con un suministro de agua moderado.

B. SEGUN LAS FUENTES NUTRICIONALES

La nutrición en el vegetal consiste en el intercambio y transformación energética entre éste y su medio ambiente. Según su fuente nutritiva las plantas pueden agruparse en dos grandes categorías: *autótrofas* y *heterótrofas*. Las primeras fabrican su propio alimento a partir de metabolitos inorgánicos. Las segundas, necesitan absorber un mínimo de alimento prefabricado para poder subsistir.

C. SEGUN LA PROVISION DE ENERGIA

Desde el punto de vista de las fuentes de

energía en concordancia con la naturaleza Fotosintética o Quimiosintética, hay cuatro categorías de plantas:

1. AUTOTROFAS:

- a) Fotoliotrofas, que utilizan la energía solar y fabrican su propio alimento.
- b) Quimioliotrofas, que utilizan la energía química y fabrican su propio alimento.

2. HETEROTROFAS:

- c) Foto-organotrofas, que utilizan la energía solar pero necesitan alimento prefabricado.
- d) Químio-organotrofas, que utilizan la energía química y obtienen alimento prefabricado.

a. FOTO-LITOTROFAS:

Estas plantas autotrofas fotosintéticas atrapan la energía solar mediante la clorofila; se escinde la molécula de agua liberándose el hidrógeno, que junto con el CO_2 forma carbohidratos, con desprendimiento de oxígeno. (Fig. 6-1).

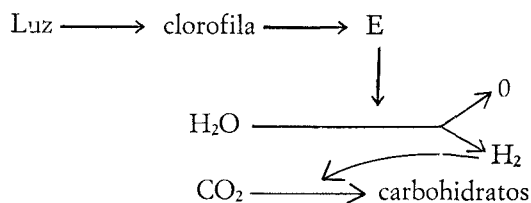


Fig. 6-1. Fotoliotrofismo de las plantas con clorofila.

Dos tipos de bacterias sulfurosas (verde y roja) pertenecientes a las *Pseudomonadales*, se han agrupado como fotoliotrofas. Sin embargo, la fuente de hidrógeno para ellas no es el agua, y el oxígeno nunca se desprende en el proceso. La bacteria sulfurosa roja posee

una variedad de clorofila llamada bacterioclorofila, de color verde enmascarado por el rojo de los carotenoides. La bacteria sulfurosa verde posee otro tipo de clorofila que es diferente a la bacterio-clorofila, y no está enmascarada. Ambos grupos bacterianos están adaptados para vivir en aguas sulfurosas, termales, donde el H_2S es la fuente de hidrógeno. El azufre, producto secundario del proceso, es reservado en el caso de la bacteria sulfurosa roja, mientras que es excretado por la bacteria verde. (Fig. 6-2).

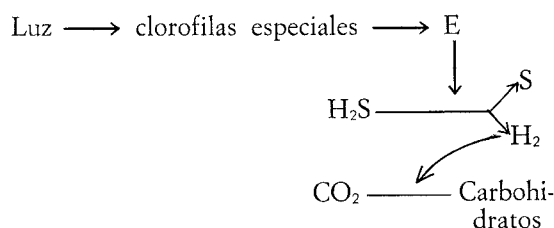


Fig. 6-2. Bacterias sulfurosas-Fotoliotrofas.

b. QUÍMIO-LITOTROFAS:

La mayoría de bacterias realizan quimioautotrofismo, obteniendo energía para manufacturar alimentos de una gran variedad de metabolitos inorgánicos. Estos se combinan con oxígeno en las células y el resultado es la producción de energía y una variedad de subproductos inorgánicos. (Fig. 6-3).

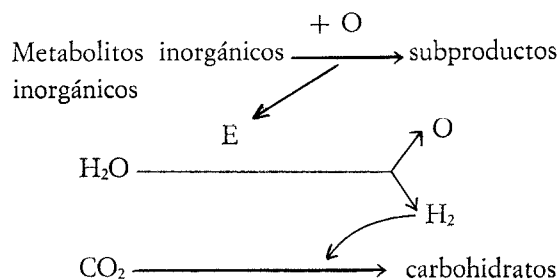
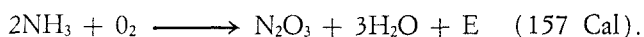


Fig. 6-3. Quimioliotrofismo bacteriano.

Las nitrobacterias comprenden las nitrosomas y nitrosococcus que usan el amoníaco y excretan iones nitritos:



[Ec. 6-1]

Las nitrobáctera usan nitritos y excretan nitratos:



La energía desprendida en estas reacciones es utilizada por las bacterias en su nutrición. Para el resto de los organismos vivos lo aprovechable aquí son los productos excretados, que toman parte en el Ciclo del Nitrógeno en la Naturaleza.

c. FOTO-ORGANOTROFAS:

La Energía es tomada de la luz solar pero requieren materia prima orgánica. Es propio de las bacterias rojas no sulfurosas, que pertenecen a otra Familia de la *Pseudomonales*. Estas bacterias, que también poseen bacterio-clorofila enmascarada por carotenoides, absorben materia orgánica del ambiente sin utilizarla como alimento sino como fuente de hidrógeno, el cual combinado con CO_2 , forma carbohidratos. (Fig. 6-4).

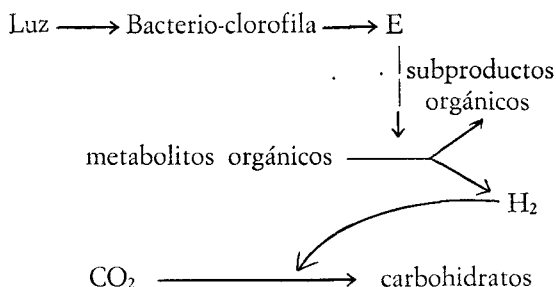


Fig. 6-4. Fotoorganotrofia de las bacterias rojas no sulfurosas.

d. QUIMIO-ORGANOTROFAS:

A este grupo pertenecen las plantas heterótrofas, que no necesitan energía para fabricar sus alimentos, pues lo consiguen listo. Plantas heterótrofas incluyen *Saprofíticas* y *Simbióticas*.

Los seres saprofíticos obtienen su alimento de materia muerta en descomposición, como la gran mayoría de bacterias y hongos, ciertas algas y las bacterias fijadoras del nitrógeno en el suelo. Como resultado de esta actividad, los saprofíticos son eslabones vitales en los ciclos del carbono, oxígeno, nitrógeno y agua. Fig. 6-5).

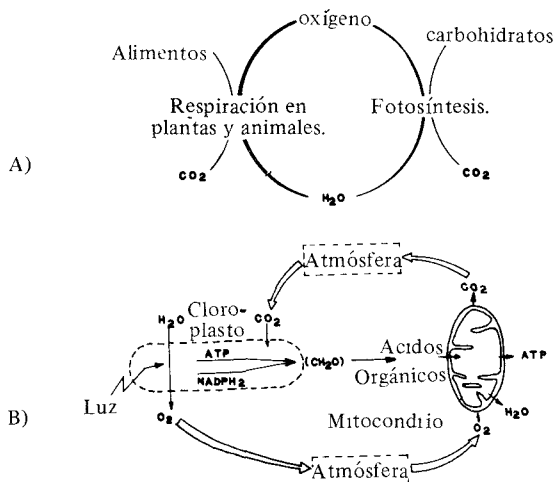


Fig. 6-5. Eslabones en los ciclos del carbono y oxígeno en la Naturaleza: A) en la atmósfera; B) en la célula.

La vida simbiótica requiere una asociación física de dos seres. Puede ser *obligatoria*, con un primer origen facultativo, pero con el correr del tiempo la necesidad del uno para el otro se hizo hábito y finalmente dependencia.

La simbiosis se observa en tres subgrupos: Mutualismo, Comensalismo y Parasitismo.

i) *Mutualismo*: El mejor ejemplo son los líquenes, asociación de un alga con un hongo. Ella fabrica alimentos y el hongo le sirve de soporte y de depósito para retener el agua de lluvia. Los líquenes fueron de los primeros organismos capaces de adaptarse a una vida terrenal.

Otro ejemplo de mutualismo es la asociación de hongos con plantas superiores, los cuales viven en los espacios intercelulares de las raíces de algunas plantas constituyendo *micorrizas*.

Las raíces de ciertas plantas de la Familia *Leguminosae* son invadidas por fijadores del nitrógeno inorgánico; como resultado de ello, las células radicales responden con un aumento del tamaño y del número (hipertrofia e hiperplasia), formándose los llamados *nódulos* de la raíz. La bacteria obtiene nutrientes de ésta y a su vez colabora haciendo el nitrógeno

inorgánico atmosférico utilizable para la leguminosa.

ii) *Comensalismo*: Es la asociación, donde uno de los socios se beneficia y el otro, sin embargo, ni es beneficiado ni tampoco perjudicado; tal es el caso de las plantas aéreas o *Epífitas*, que crecen sobre árboles; helechos, orquídeas, bromeliáceas. Ellas no tienen ninguna relación estructural con el huésped, sino que de él obtienen soporte para alcanzar mejor los rayos solares; sus nutrientes los obtienen del agua de lluvia y de la materia orgánica descompuesta que se deposita alrededor de sus raíces.

iii) *Parasitismo*: Aquí uno de los socios se beneficia en detrimento del otro. Se observa en plantas superiores, pero es muy común en las inferiores: bacterias, hongos y virus. La vida parasitaria es tan cómoda que muchos parásitos, a su vez pueden ser infectados por otros mucho más pequeños. Por ejemplo, un árbol puede ser parasitado por el Muérdago; éste lo es por hongos y éstos por bacterias; éstas a su vez son invadidas por virus bacteriófagos. Esta secuencia se conoce como *Hiperparasitismo*.

VI. CADENAS ALIMENTICIAS

El Reino Vegetal constituye la base de la supervivencia en la Tierra. Así, los vegetales que fotosintetizan son el eslabón principal de la llamada *Cadena alimenticia*, donde los vegetales y animales guardan una interrelación de acuerdo a la fuentes de provisionamiento de sus alimentos.

Las plantas autotrofas son los organismos que producen y de ésta se nutren los organismos consumidores como son las plantas heterotrofas y los animales. La secuencia de la cadena es como sigue:

Plantas autotrofas → Herbívoros
 → Omnívoros → Carnívoros
 → Parásitos → Saprofitos.

VII. PROCESOS ENERGETICOS

Los procesos celulares donde se requiere Energía, comprenden procesos físicos y químicos. Entre los primeros mencionaremos: producción de calor, luz y movimiento. Entre los

segundos: síntesis de alimentos y producción de energía interna mediante la respiración.

El consumo de energía por la planta tiene que estar en equilibrio con el suministro energético. Este consumo se mide en términos de trabajo mecánico, trabajo químico y otras formas de actividad.

El suministro de Energía se mide en términos de moléculas de *ATP* (adenosintrifosfato), compuesto orgánico fosforilado, (Fig. 6-6) que tiene dos enlaces que sostienen dos grupos fosfatos terminales, que son ricos en energía y que al romperse fácilmente por hidrólisis, cada uno suministra 8.000 calorías de energía por cada molécula gramo de *ATP* (compárese con la energía de 1.000 a 2.000 calorías que se desprende cuando se rompe un enlace C-O de un disacárido). El *ATP* es el principal compuesto que se forma durante la respiración de las células vegetales y animales, en el cual se deposita la energía liberada por el alimento respirado u oxidado. Se forma en la mitocondrias de las células por la adición de un fosfato al *ADP* (adenosin-difosfato) durante el proceso de la fotosíntesis. Desde su sitio de origen, el *ATP* puede trasladarse a otros, donde puede ceder su carga energética y convertirse entonces en *ADP* y fosfato inorgánico. El *ADP* puede emigrar a las mitocondrias donde de nuevo se une a un fosfato inorgánico y regenera *ATP*, repitiéndose el proceso.

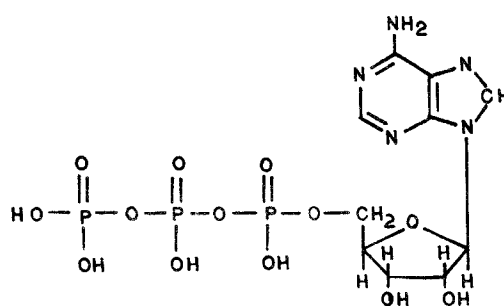


Fig. 6-6. Moléculas de *ATP*.

A. PRODUCCION DE CALOR

La conversión de la energía química del *ATP* en energía mecánica, va acompañada de pérdida de energía, que se disipa en forma de calor. Esto se aprovecha para mantener la temperatura de la planta, proporcionar una adecuada

da temperatura al funcionamiento de las enzimas y para compensar la pérdida de calor ocasionada por la transpiración.

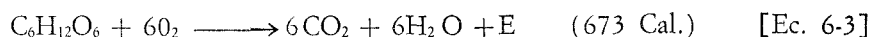
B. BIOLUMINISCENCIA

Bacterias, hongos y algas generalmente emiten luz. Este mecanismo necesita de agua, oxígeno, iones, ATP y dos sustancias conocidas como *luciferina* y *luciferinasa*. La luz emitida puede tener diferentes longitudes de onda, según los diferentes microorganismos.

destructivos) o catabólicos (destructivos) hace que la vida sea esencialmente igual, tanto para los unos como para los otros.

Esta energía liberada es capturada en los enlaces químicos del ATP y luego entregada donde haya alguna reacción que la necesita. Existe pues, un acoplamiento entre las reacciones que liberan energía y las que la requieren.

La ecuación total que resume el proceso respiratorio es inversa de la ecuación total de la fotosíntesis, esto es:



C. MOVIMIENTO

Se sabe que el ATP es la fuente energética para el movimiento de las plantas inferiores y las células espermáticas de las Metafitas, y en los tropismos de las plantas superiores.

Ciertas proteínas específicas actúan como catalizadores que controlan las reacciones del proceso de la respiración, haciendo que éstas se produzcan a una muy baja temperatura y en un determinado sentido.

D. LIBERACION DE ENERGIA: RESPIRACION

La respiración puede definirse como la oxidación de sustancias orgánicas con liberación de energía química, dentro de las células. Esta energía liberada en parte aparece en forma de calor, pero mayormente como energía útil, que puede ser utilizado por la planta para:

- i) Asimilación.
- ii) Mantenimiento del trabajo celular (movimiento protoplasmático).
- iii) Acumulación de solutos por la célula.
- iv) Acumulación de alimentos por la planta.
- v) Síntesis de metabolitos secundarios: alcaloides, glicósidos, enzimas, pigmentos, vitaminas, ácidos orgánicos, aceites, resinas, etc. (Ver Cap. 8).
- vi) Procesos complejos del crecimiento.

Estos procesos son similares tanto en animales como en vegetales. El uso de energía para llevar a cabo procesos *anabólicos* (cons-

E. DIGESTION

El alimento que ha sido reservado en los órganos especializados de las plantas es insoluble y por ende no es factible de ser consumido, ya que los procesos fisiológicos en el vegetal requieren que las sustancias estén en solución; de donde se deduce que las proteínas, las féculas y las grasas necesitan, para ser asimiladas, solubilizarse. El proceso que convierte sustancias insolubles en solubles, o químicamente complejas en simples, por acción enzimática, se llama *digestión*. Existe mucha similitud entre la digestión de las plantas y la de los animales aunque también hay una diferencia fundamental. En los seres autotrofos la digestión es principalmente *intracelular*, dentro de cualquier célula donde haya enzimas producidas por su propio protoplasma. En cambio, en los animales, la digestión es mayormente *extracelular*, realizándose en órganos especializados que contienen enzimas que han sido producidas en otras células. Así por ejemplo, en el hombre la digestión comienza en la boca y se continúa en el estómago e intestino delgado, y las enzimas se producen en glándulas especializadas como las salivales, el

TABLA 6-2

COMPARACION ENTRE FOTOSINTESIS Y RESPIRACION

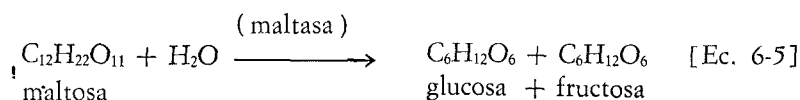
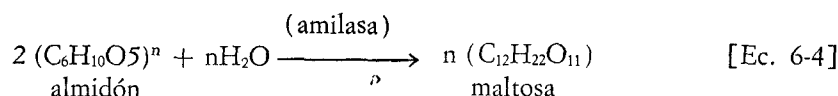
<i>Fotosíntesis</i>	<i>Respiración</i>
1. Se lleva a cabo solo en los cloroplastos. 2. Se efectúa en presencia de luz. 3. Utiliza H₂O y CO₂. 4. Produce carbohidratos y O₂. 5. Energía solar es atrapada por la clorofila y reservada en alimentos. 6. ATP es producido por uso de la energía solar. 7. Aumento de peso celular.	1. Se efectúa en cada célula viviente tanto animal como vegetal. 2. Se sucede en todo momento, tanto a la luz como en la oscuridad. 3. Utiliza alimento y O₂. 4. Produce H₂O y CO₂. 5. Se libera Energía por oxidación que se convierte en energía útil y calor. 6. ATP es producido por oxidación de alimentos. 7. Disminución de peso celular.

páncreas y las gástricas. Ciertas plantas poseen digestión extracelular como es el caso de las *plantas carnívoras*. También en algunas semillas el embrión secreta enzimas que digieren los alimentos de los tejidos vecinos de la semilla. En las plantas heterótrofas también es común la digestión extracelular, pues sabemos que bacterias y hongos producen enzimas que actúan sobre extractos insolubles del ambiente.

1. DIGESTION DE CARBOHIDRATOS:

a) Almidón:

En la digestión del almidón o fécula, la hidrólisis juega un papel importante, o sea rompimiento de la molécula en presencia de agua: [Ec. 6-4]



La amilasa o diástasa es la enzima específica. La maltosa o azúcar de malta, junto con otros azúcares, se forma durante el proceso de germinación de los granos. La cebada germinada, o malta, tiene importancia en la fabricación de la cerveza y otras bebidas alcohólicas.

La maltosa también puede ser hidrolizada por la maltasa: [Ec. 6-5]

La celulosa es digerida por la celulasa o citasa, la cual es producida por bacterias, hongos e insectos que se alimentan de la madera y ciertos caracoles y moluscos. La celulosa no se encuentra en el tracto digestivo de los mamíferos pero sí en los herbívoros.

2. DIGESTION DE PROTEINAS:

Las proteínas son hidrolizadas a peptonas y luego a aminoácidos. Las enzimas se llaman proteasas. La pepsina digiere proteínas a proteosas o peptonas y la tripsina convierte éstas en aminoácidos.

Proteasas vegetales son la papaína y la bromelina; la primera se halla en la lechosa (*Carica papaya*) y la segunda en la piña (gen. *Ananas*). La papaína se utiliza en la industria cervecera para evitar la precipitación de proteínas en la cerveza, y también se ha usado como ablandador de carnes, pues disuelve los tejidos y las fibras musculares.

3. DIGESTION DE GRASAS:

Las *lipasas* digieren las grasas convirtiéndolas en glicerina y ácidos grasos (palmítico, oleico, láurico, linoleico, etc.). La digestión de las grasas puede conducir también a la formación de azúcares. La energía reservada en las grasas es mayor que la correspondiente a la misma cantidad de azúcares; por consiguiente las grasas constituyen una reserva concentrada de energía.

PROBLEMAS:

1. Documentétese sobre las enzimas vegetales de uso terapéutico.

2. Diferencie el fenómeno de la Gutación, del rocío.
3. Si el Muérdago fabrica su propio alimento, pero obtiene agua y minerales del huésped, ¿Puede considerarse parásito?
4. ¿Dónde colocaría usted a una persona vegetariana, en la Cadena Alimenticia?
5. ¿Cuál sería el mecanismo de la digestión extracelular de las plantas carnívoras?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. ALBORNOZ, A. Fisiología Vegetal: salinidad del suelo y tolerancia salina. *Rev. Fac. Farmacia U.C.V.*, 8: 286-296 (1962).
2. DAUBENMIRE, R. F. *Plants and Environment*. John Wiley & Sons. N. Y. 1974.
3. GALSTON, A. W. *The life of the green plants*. Prentice-Hall. N. J. 1964.
4. HENRY, S. M. *Symbiosis, its physiological and biochemical significance*. Academic Press, N. Y. 1966.
5. KJER, A. The distribution of sulphure compounds. En: *Chemical Plant Taxonomy*. (T. Swain, Edit.) Academic Press, N. Y. 1963.
6. MUHLHAUSER, H. A. Algunas observaciones sobre comensalismo en bacterias marinas. *Lagena* (U.D.O. Cumaná). 33: 33-36 (1974).
7. STREET, H. E. *Plant Metabolism*. Pergamon Press, Oxford. 1963.
8. VAN OVERBEEK, J. *The Lore of living Plants*. McGraw Hill Book Co. N. Y. 1964.
9. WITHAM, F. H. *Experiments in plant physiology*. Van Nostrand Reinhold. N. Y. 1971.
10. ZIMMERMAN, M. H. Movement of organic substances in trees. *Science* 133: 73-79 (1961).

CAPITULO 7

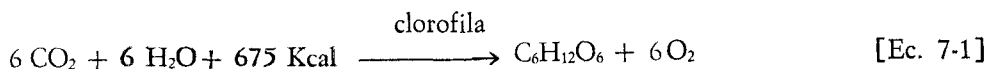
**PROCESOS
METABOLICOS
PRIMARIOS:
FOTOSINTESIS**



Las plantas son fantásticos laboratorios donde se efectúan complejísimas reacciones orgánicas mediante las cuales se fabrican azúcares, almidones, proteínas y metabolitos secundarios. La fotosíntesis se lleva a cabo en los cloroplastos, donde las estructuras discoidales denominadas grana —ricas en clorofila— están embebidas en el estroma. (Fotografía tomada mediante microscopio electrónico, cortesía de la Prof. Vanesa de París, de la Cátedra de Biología, Fac. Farmacia, U.C.V.)

I. INTRODUCCION

Las plantas verdes utilizan la energía solar para producir sustancias orgánicas a partir de compuestos inorgánicos: agua y CO_2 . De compuestos de bajo nivel energético se producen moléculas de azúcares, de alto nivel energético. Esta energía es reservada por las plantas para nuevas síntesis y para los procesos de asimilación, crecimiento y reproducción.



Esta ecuación general de la fotosíntesis compendia un conjunto de reacciones realizadas por un mecanismo catalítico que reside en los centros fotosintéticos de los vegetales, y cuyo principal responsable es una porfirina conteniendo magnesio llamada clorofila, que junto con otras enzimas catalíticas y numerosos constituyentes celulares menores, forman la estructura organizada del aparato fotosintético.

II. CLOROPLASTOS Y CLOROFILA

Existen cuatro tipos de clorofila: *a*, *b*, *c* y *d*, siendo las más importantes las *a* y *b*. La clorofila *a* tiene por fórmula bruta: $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$. La Clorofila *b*: $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$. (Fig. 7-1). La primera es de color azul-verde y mucho más abundante que la segunda, que es amarilla verdosa. Sus espectros de absorción obteni-

dos con el extracto acetónico, se muestran en la Fig. 7-2. Vemos que químicamente la clorofila es similar a la hemoglobina, donde el ión Fe es sustituido por Mg.

La Clorofila está localizada en unas estructuras densas del citoplasma, los cloroplastos, abundantes en las partes verdes del vegetal, pero sobre todo en las hojas. Los cloroplastos tienen una membrana que rodean

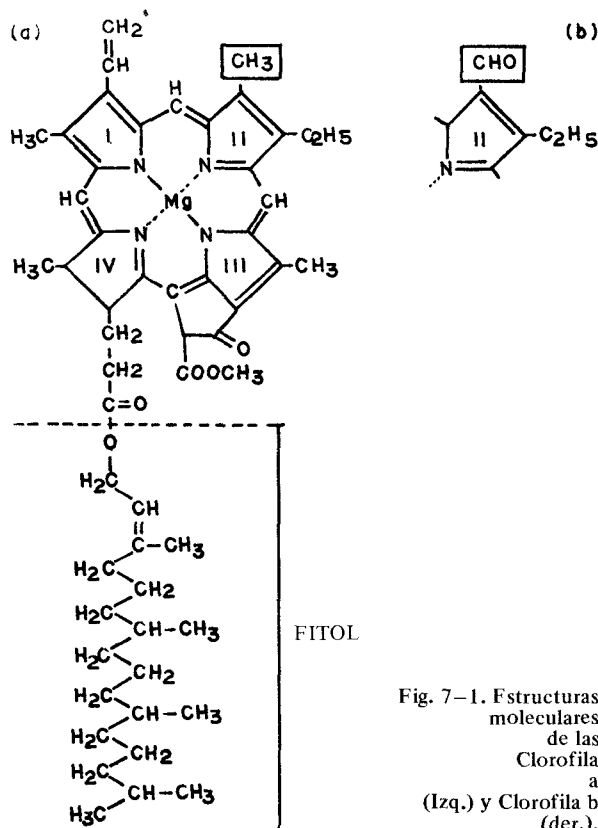


Fig. 7-1. Estructuras moleculares de las Clorofila a (Izq.) y Clorofila b (der.).

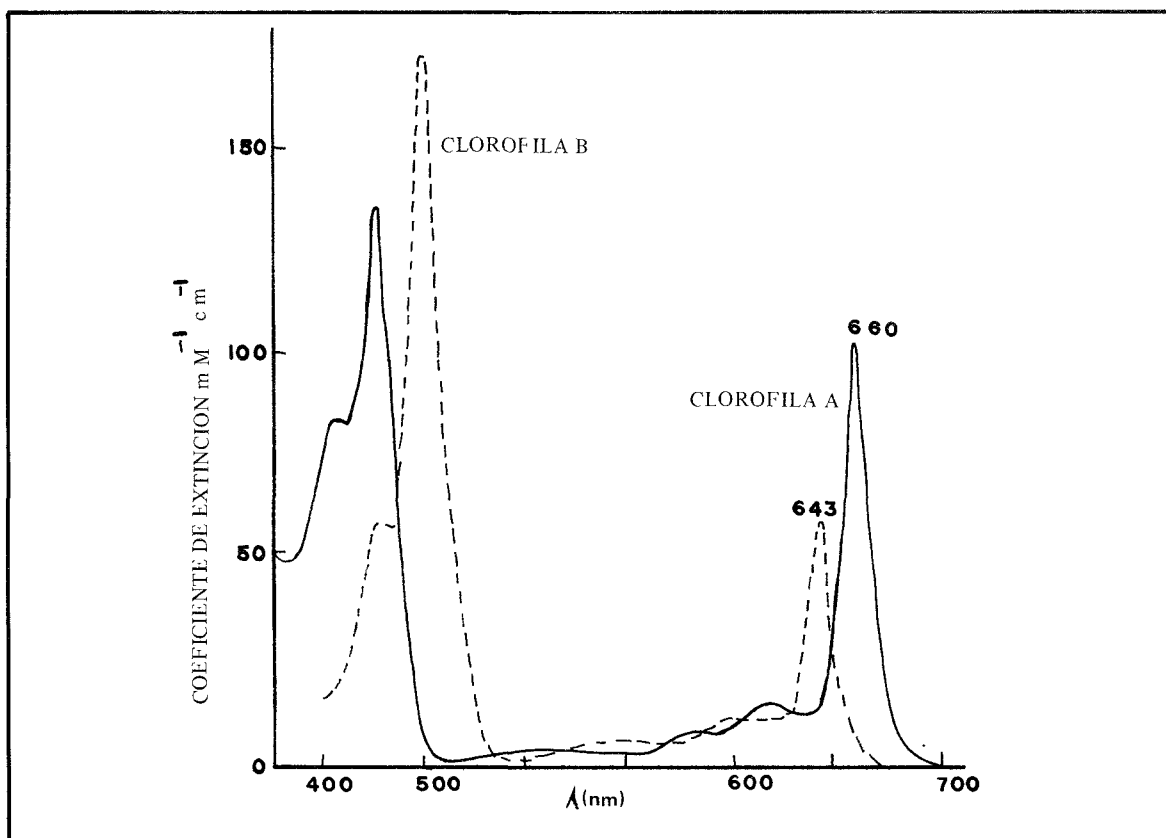


Fig. 7-2 Espectros de absorción de las clorofilas a y b, en acetona.

unas estructuras en forma de monedas llamadas *granas* (desde diez hasta cientos por cada uno) cuyo diámetro es de alrededor de 0.5μ . Al microscopio electrónico estas granas se muestran formadas por capas muy delgadas de proteínas, alternando con capas de material lípido, clorofila, carotenoides y otros pigmentos. La matriz que rodea las membranas del cloroplasto es responsable de contener las enzimas esenciales para el proceso fotosintético.

III. FACTORES QUE AFECTAN LA FOTOSINTESIS

A. FACTORES EXTERNOS

1. LUZ:

La acción de la luz depende de la planta en sí. Si es muy intensa, retarda la fotosíntesis

en plantas de sombra. Es propicio un cielo nublado aunque soleado; pero lo importante no es la intensidad de la luz incidente sino la que llega a los cloroplastos. La radiación solar cuando alcanza las hojas, puede ser absorbida, reflejada y transmitida. La región visible del espectro solar puede ser resuelta en los diversos colores que la componen, esto es, en el *espectro visible*, donde el color es función de la longitud de onda. Este espectro visible va desde cerca de los 400μ (extremo violeta) hasta cerca de las 760μ (extremo rojo); yendo de las ondas cortas a las largas, pasa por los colores índigo, azul, verde, amarillo, anaranjado (Fig. 7-3).

De la luz absorbida por las hojas (cerca de un 90% de la que recibe del sol), solamente una cantidad muy pequeña puede ser utilizada en la fotosíntesis: de 1 a 3%. Las clorofilas no absorben las radiaciones ultravioletas e infrarrojas, sino las radiaciones del azul y el rojo mayormente, y algo menos del amarillo-verdoso. O sea, que del espectro, la porción del

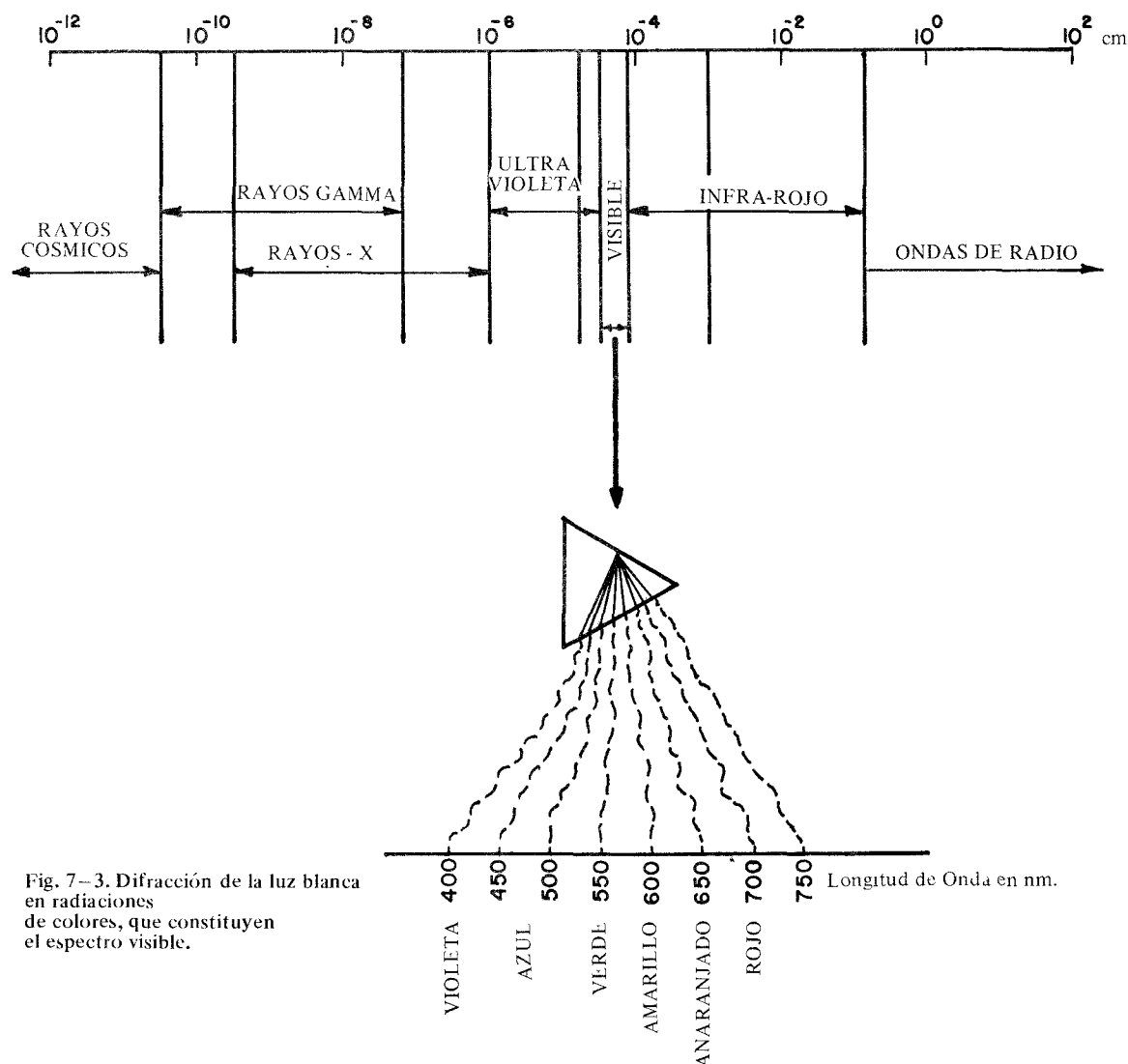


Fig. 7-3. Difracción de la luz blanca en radiaciones de colores, que constituyen el espectro visible.

verde es absorbida menos y por consiguiente, reflejada más por las hojas.

2. TEMPERATURA:

Con una intensidad normal de luz y un suministro normal de bióxido de carbono, la velocidad de la fotosíntesis aumenta con un incremento de temperatura hasta los 25°C ; por encima de este nivel decae el proceso.

3 CO_2 :

Aunque nos sorprenda, la cantidad de CO_2 en la atmósfera, es de un 0.03%. Este gas entra a la célula disuelto en agua y su paso es a través de los estomas, espacios intercelula-

res, parénquimas de la hoja, hialoplasma y cloroplastos. Experimentalmente se ha demostrado que un aumento en la concentración del CO_2 atmosférico hasta un 0.5%, incrementa la fotosíntesis, pero solamente por un tiempo limitado, pues el exceso es dañino a las plantas.

4. AGUA:

Solamente alrededor del 1% del agua absorbida por las raíces, es utilizada en la fotosíntesis; por lo tanto el efecto del agua no es directo. La reducción de la fotosíntesis se asocia al cierre de los estomas cuando la planta se marchita por falta de agua.

B. FACTORES INTERNOS

1. ESTRUCTURA FOLIAR:

Comprende el tamaño, posición, comportamiento de los estomas, cantidad de espacios intercelulares, espesor de la cutícula, espesor de la epidermis, presencia de pelos, posición de cloroplastos, etc.

2. INFLUENCIA DEL PROTOPLASMA:

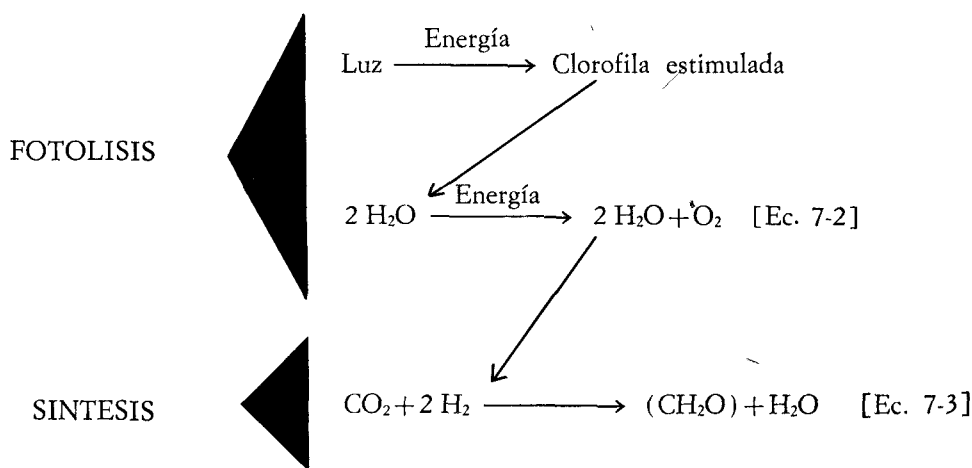
La falta de agua provoca la deshidratación del protoplasma, lo cual se traduce en un decremento en la producción fotosintética. También la actividad irregular de ciertos enzimas causan trastornos en los procesos fotosintéticos.

La fotosíntesis puede estudiarse en dos fases distintas: una fase luminosa, donde la energía solar produce la expulsión del oxígeno del agua; una fase oscura, que conduce a la fijación del CO_2 y a la conversión de éste en productos reducidos como son los carbohidratos o sus equivalentes en nivel de oxidación.

Esquemáticamente podemos resumir las dos fases: [Ec. 7-2] [Ec. 7-3]

A. FOTOLISIS

En esta fase la energía radiante es absorbida y utilizada por la clorofila para la escisión de la molécula de H_2O en oxígeno e hi-



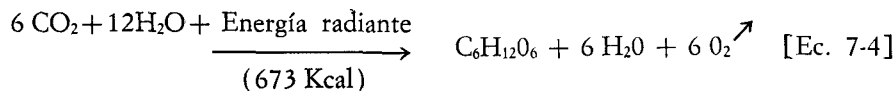
3. ACUMULACION DE LOS PRODUCTOS FOTOSINTETICOS:

Al sucederse esto, disminuye la velocidad de fotosíntesis en los cloroplastos, por acumulación de almidón.

drógeno. Por consiguiente, la ecuación total (Ecuación 7-1), puede reemplazarse por la siguiente, si queremos indicar el origen del oxígeno: [Ec. 7-4]

Esto se ha puesto de manifiesto mediante el uso de isótopos. El oxígeno, isótopo 18, tiene una masa más pesada que el ^{16}O , que es el ordinario. Así se puede preparar agua con-

IV. FASES DE LA FOTOSINTESIS



teniendo ^{18}O , y no importa las reacciones donde ella intervenga, siempre se puede rastrear dicho isótopo.

1. IONIZACION DE LA CLOROFILA:

Cuando la luz choca contra la molécula de

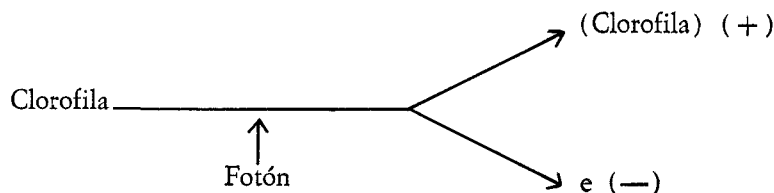


Fig. 7-4

clorofila, las radiaciones rojas y azul-violeta son absorbidas y como resultado de ello se provoca la salida de un electrón de su órbita; en otras palabras, la clorofila ha pasado a ser un donador de ese electrón. (Fig. 7-4).

Estos electrones excitados son atrapados en el mismo cloroplasto por aceptores de electrones diferentes a la clorofila, que van transfiriéndolo a otros aceptores. Debido a esta serie de transferencias, el electrón va perdiendo energía útil ganada para el proceso de la fotosíntesis en moléculas de ATP.

ción cíclica) y la otra Transferencia Acíclica.

2. FOTO-FOSFORILIZACION CICLICA:

El electrón excitado disparado desde la clorofila, es capturado inmediatamente por un aceptor de electrones que puede ser la Vitami-

na K o un derivado de la vitamina B₂ (riboflavina) llamado el FMN (flavina mononucleótido).

Enseguida este electrón es pasado a un grupo de sustancias denominadas *sistemas de citocromos*, que son variantes del citocromo, pigmento rojo que contiene hierro. Durante esta transferencia, la energía física del electrón es liberada e incorporada al ADP y fosfato, formándose una molécula de ATP. (Fig. 7-5).

Luego, este electrón, a su vez, es cedido a otro aceptor. Como la clorofila había quedado ionizada, el tercer aceptor va a ser ella misma,

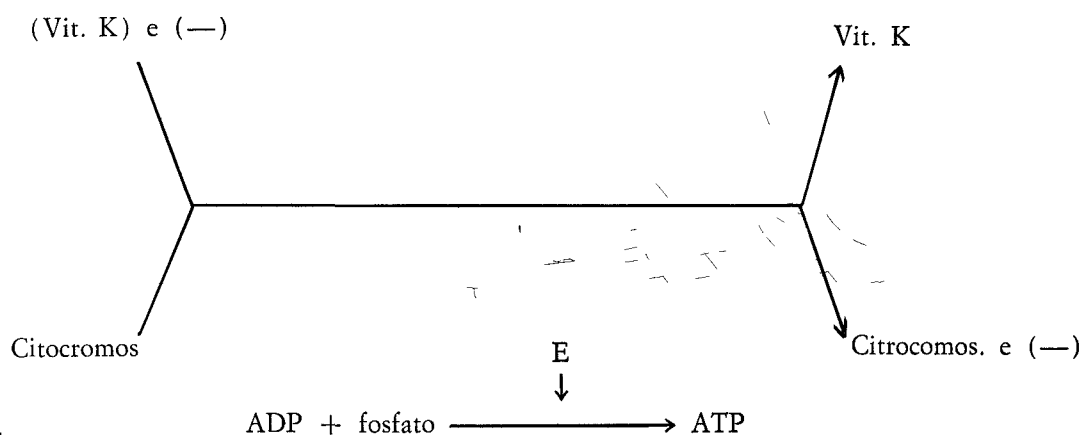


Fig. 7-5

Pueden considerarse dos vías separadas y alternas de la transferencia electrónica; una se denomina Transferencia Cíclica (Fotofosforiliza-

y al ganar su electrón originalmente perdido, queda eléctricamente estable. Como consecuencia de este transporte electrónico también

se pierde energía, que es atrapada por el ADP formándose otra molécula de ATP. En resu-

cionan entre sí, formándose una molécula de agua y un átomo de oxígeno. Esta, se agrega

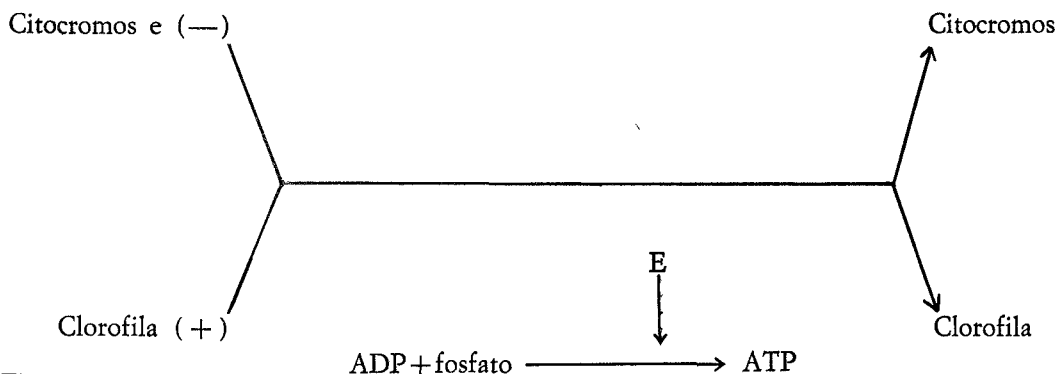


Fig. 7-6.

men, el electrón ha recorrido un ciclo completo. (Fig. 7-6).

3. TRANSFERENCIA ACICLICA:

Difiere de la vía anterior en que el electrón desprendido de la clorofila no regresa a ésta, sino que lo obtiene de otra fuente independiente, del H_2O , que además es fuente de hidrógeno.

La ionización del agua juega papel de importancia en este ciclo. Así, sabemos que las moléculas ionizadas están como: H^+ , OH^- , e^- . El hidrógeno (H^+) no parece aislado, sino que es atrapado por un aceptor de hidrógeno, el NADP (Fosfato de Nicotinamida Adenina Dinucleotido). Como una molécula de NADP acepta dos hidrógenos, entonces podemos considerar dos moléculas de agua en vez de una; se forma $NADPH + H^+$. Los dos OH^- reac-

cionan entre sí, formándose una molécula de agua y un átomo de oxígeno. Esta, se agrega

Resumiendo el rol de la clorofila en este ciclo: dos moléculas de clorofila al ser excitadas por dos fotones, liberan dos electrones que son capturados por el complejo $NADPH + H^+$ que se había formado por la ionización del agua (al haber estado cargado positivamente funcionaron como aceptores de electrones). Como resultado se formó $NADPH$ reducido, fuente de hidrógeno para la posterior manufactura de carbohidratos. Pero como la clorofila no puede permanecer ionizada entonces gana dos electrones cedidos por el complejo citocromo $2e^-$; al producirse esta transferencia se forman dos moléculas de ATP. (Fig. 7-7).

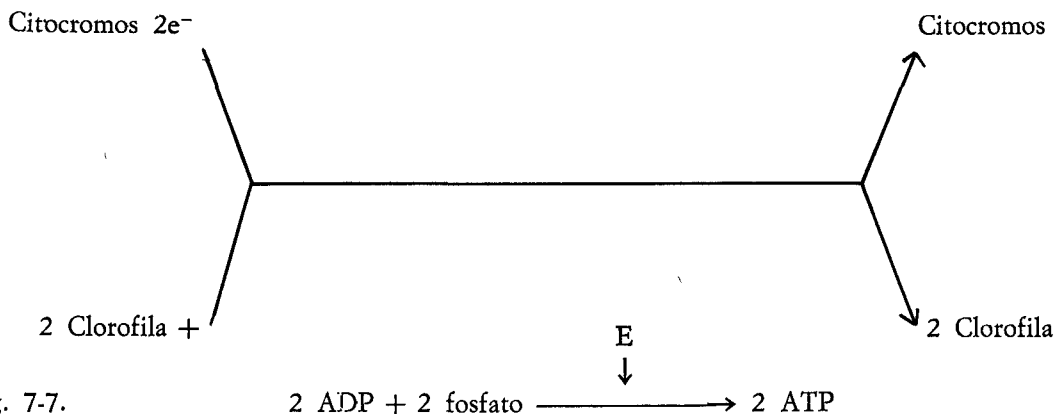


Fig. 7-7.

En resumen:



B. FASE DE SINTESIS

La fase de síntesis o fase oscura, como también se la ha denominado por realizarse en ausencia de luz, sigue inmediatamente a la fotólisis.

También aquí se ha hecho uso del isótopo ^{14}C para dilucidar la síntesis de una serie de compuestos intermediarios.

El ciclo de la fijación del CO_2 puede desglosarse en tres segmentos: Segmento A, entrada del CO_2 como materia prima; Segmento B, entrada del H_2 como materia prima; Segmento C, formación de carbohidrato y regeneración del segmento A para continuar indefinidamente del ciclo (Fig. 7-8).

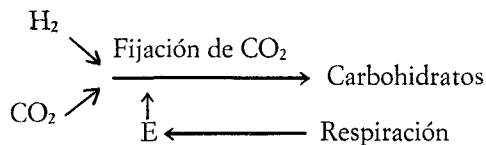
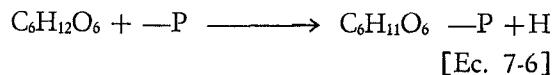


Fig. 7-8

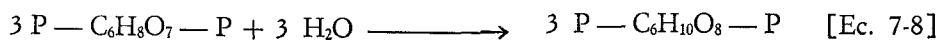
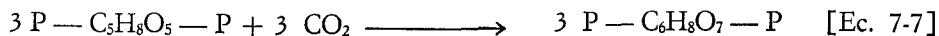
Cada uno de estos segmentos consiste en una serie de largas reacciones, de las cuales

Los carbohidratos que intervienen en estos ciclos, son constituyentes normales de las células vegetales y están fosforilados; o sea, que sus moléculas tienen uno o más grupos fosfatos. (El símbolo $-\text{P}$ representa un fosfato PO_4H_2). Cuando un carbohidrato gana un $-\text{P}$ y se fosforila, pierde un H , y viceversa:



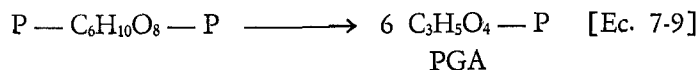
1. SEGMENTO A:

Existe en las células vegetales un azúcar fosforilado, el Difosfato de Ribulosa (RUDP) derivado de la Ribulosa ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$), cuya fórmula condensada es: $\text{P} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_5 - \text{P}$. Como el ciclo de síntesis se recorre tres veces consecutivas para originar una sola molécula de carbohidrato, entonces para mayor facilidad, lo estudiamos con tres moléculas de RUDP.



sólo nos ocuparemos de las más sobresalientes para explicar didácticamente esta fase de síntesis.

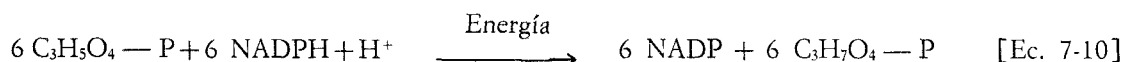
El agua de esta reacción es cedida temporalmente por las moléculas que se forman en la Ec. 7-11, más adelante.



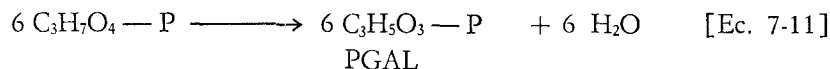
Este es el primer compuesto estable que se ha aislado en condiciones experimentales, el ácido fosfoglicérico PGA.

2. SEGMENTO B:

Este se une al hidrógeno producido en la Fotólisis (que está en forma de NADPH + H⁺ transferencia que necesita gasto de energía.



Esto nos indica que cada PGA agrega dos átomos de hidrógeno a su estructura molecular:



Este compuesto (C₃H₅O₃ — P) es el aldehído fosfoglicérico, PGAL que tiene tres vías a seguir: puede ser utilizado directamente como nutriente en la célula donde se sintetiza; puede ser translocado a través del floema hasta otros tejidos no fotosintetizadores, o puede ser reservado. Para ser translocado o reservado tiene que convertirse en otras moléculas mucho menos reactivas, lo cual lo consigue la célula convirtiéndolo en glucosa, principalmente.

3. SEGMENTO C:

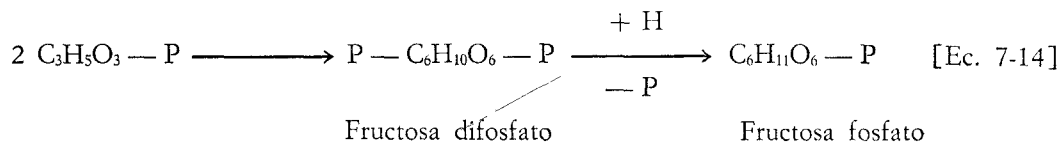
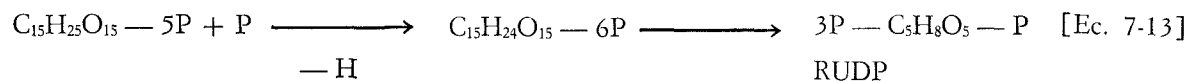
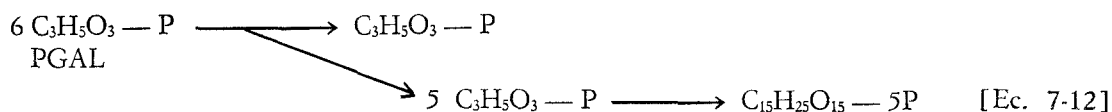
De las seis moléculas de PGAL formadas en la Ec. 7-11 sólo una representa el producto final de la fotosíntesis; las otras cinco sufren una serie de reacciones intrincadas donde los átomos se reorganizan.

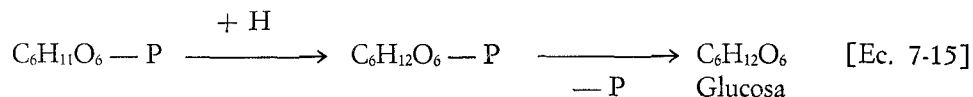
Aquí se necesita gasto de energía como también para los rearrreglos de los átomos del PGAL. Un grupo fosfato entra en las reac-

ciones y desplaza uno de los hidrógenos, dando como resultado final la formación de tres moléculas idénticas, una de ellas es la RUDP (que vimos anteriormente en el Segmento A) lo cual facilita que el ciclo se reinicie.

En conclusión, en el Segmento C, las cadenas de tres átomos de carbono se reorganizan en cinco: de PGAL se pasa a RUDP.

La manera como el PGAL puede convertirse en glucosa es por combinación de dos moles del primero: [Ec. 7-14] [Ec. 7-15]





Ya que la conversión y translocación de los carbohidratos fotosintetizados se hace en la forma de azúcares, se conviene en aceptar que la glucosa es el producto final de la fotosíntesis.

V. DIFERENCIACION FOTOSINTETICA EN PLANTAS SUPERIORES

Recientes investigaciones sobre la estructura y el metabolismo del aparato fotosintético en plantas superiores, admite la diferenciación de tres grupos principales: a) plantas denominadas C_3 (sus productos primarios de fotosíntesis son moléculas de 3 carbonos), donde ocurre un proceso oxidativo, simultáneo con la fotosíntesis y dependiente de ella, denominado fotorespiración, mediante la cual más de $1/3$ del CO_2 total fijado durante el día, es devuelto a la atmósfera. Se ha descubierto que su capacidad de asimilación del CO_2 está limitada por concentraciones de O_2 similares a las que existen en la atmósfera terrestre (20%). En este grupo se incluyen la mayoría de las plantas superiores.

b) Un segundo grupo, las plantas denominadas C_4 (productos primarios de fotosíntesis ácidos de 4 carbonos), no presentan fotorespiración detectable, y poseen una alta eficiencia fotosintética y mayor eficiencia en el uso del agua. Pertenecen a este grupo, plantas con una alta capacidad productiva, tales como el maíz y la caña de azúcar.

c) Un tercer grupo al cual pertenecen las plantas suculentas, que fijan CO_2 durante la noche y lo incorporan a carbohidratos durante el día; su eficiencia del uso de agua es todavía mayor, aunque su capacidad para producir materia orgánica, es baja.

Asimilación: A partir de la glucosa, la planta manufactura otros carbohidratos, así como también lípidos y proteínas (Ver Cap. 11). Las proteínas necesitan del aporte de ciertos elementos tomados del suelo, como nitrógeno, azufre y fósforo. Las células (con o sin cloro-

fila) toman los nutrientes señalados y los convierten en materia viviente o protoplasma, proceso denominado Asimilación. Como podemos apreciar, estas síntesis se realizan mediante transformaciones donde la energía es suplida por la glucosa, no requiriéndose de la luz solar.

PROBLEMAS:

1. ¿De qué manera puede medirse la cantidad de oxígeno desprendido durante la fotosíntesis?
2. ¿Cómo puede valorarse el consumo de CO_2 en este proceso?
3. ¿Cuál es la relación entre el contenido de clorofila en las hojas, el CO_2 requerido y la cantidad de almidón sintetizado, en el proceso fotosintético?
4. ¿Por qué la radiación infrarroja es poco eficiente en este proceso? ¿Cuáles bacterias sí absorben esta radiación y realizan un tipo de fotosíntesis donde no ocurre el desprendimiento de O_2 ?
5. ¿A qué se debe la capacidad competitiva de plantas superiores en hábitats secos y calientes?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. BASSAHAM, J. A. New aspects of photosynthesis. *J. Chem. Educ.* 38: 151 (1961).
2. BJORKMAN, O. Comparative studies on photosynthesis in higher plants. *Photophysiol* 8: 1-63 (1973).
3. CASTELLO, J. L. La Fotosíntesis, fabuloso trabajo de las hojas verdes. *Circular Farmacéutica* 227: 95-11 (1970).
4. GOEDHEER, J. C. Fluorescence in relation to photosynthesis. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 23: 87-112 (1972).
5. HATCH, M. D. Photosynthetic CO_2 fixation pathways. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 21: 141 (1970).
6. KLUGE, M. Metabolism of carbohydrates and organic acids. *Prog. Bot.* 36: 90-98 (1974).
7. MEDINA, E. y DELGADO, M. Diferenciación fotosintética en Plantas superiores. *Interciencia* 1: 96-104 (1976).
8. PARKINSON, K. J. Growth of plants in diffe-

- rent oxygen concentrations. *J Exp. Bot.* 25 132-144 (1974).
- 9 OLSON, J. M. The evolution of photosynthesis. *Science* 168 438 (1970).
- 10 WALKER, H. Photosynthesis. *Ann Rev Biochem* 39 389-428 (1970).

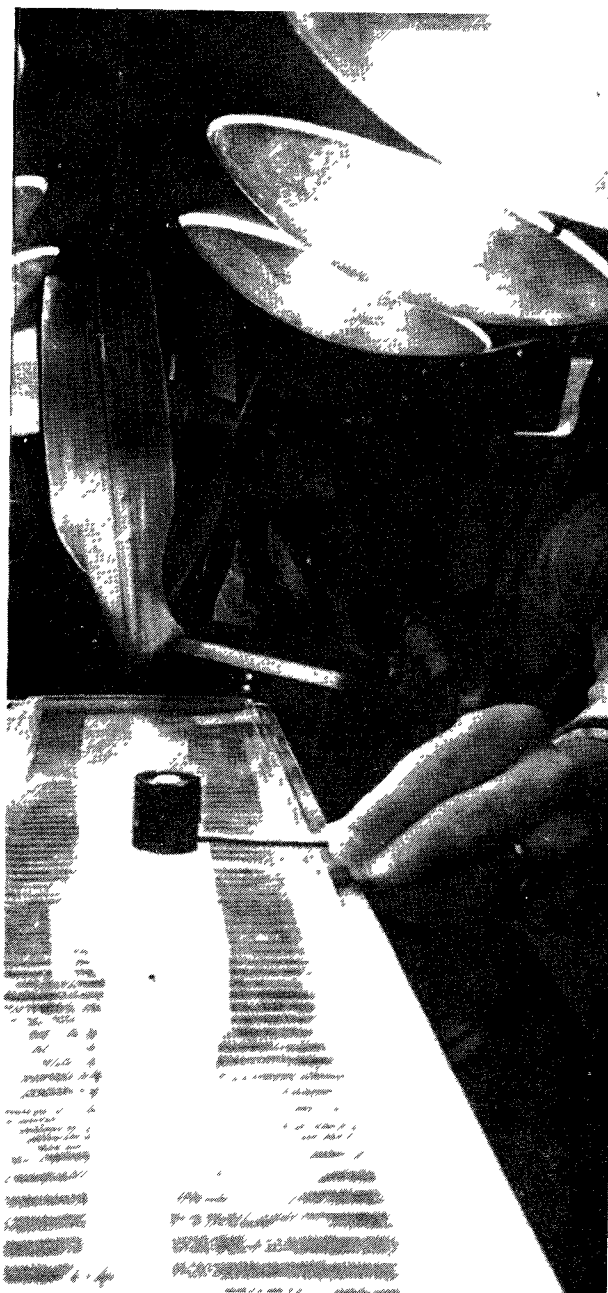


Fig. 7-8

La fotosíntesis es un llamativo campo de investigación, ya que abarca disciplinas tales como fisiología, bioquímica, biotísica, ecología, física del estado sólido, etc. Los tópicos de investigación que hoy en día se desarrollan son, entre otros: mecanismo de la formación de ATP, transporte de iones, eficiencia fotosintética en la ecología y la agricultura, fijación de CO_2 , fijación de nitrógeno. (Fotografía cortesía de El Surco, Deere & Co.).

CAPITULO 8

BIOSINTESIS DE LOS METABOLITOS CELULARES



Cepas del hongo alucinogeno *Psilocybe* se cultivan en medios apropiados, para la producción industrial de alcaloides triptamínicos (Foto cortesía de Sandoz S A)

I. INTRODUCCION

Sabemos que, hasta el presente, se han aislado unas diez mil sustancias del reino vegetal. Si observamos sus estructuras moleculares notaremos heterogeneidad en los arreglos atómicos y, sin embargo, a través del estudio de la Fitoquímica, nos damos cuenta que no son sustancias totalmente disímiles unas de otras ya que ciertas agrupaciones de átomos se repiten en diversos patrones moleculares una y otra vez. De aquí se desprende que en la elaboración de estos patrones naturales participan unidades básicas tales como: acetatos (C_2), isoprenos (C_5), fenilpropanos (C_9) y aminoácidos. Estas combinaciones conforman una clasificación de productos naturales basada en el principio de que las coincidencias biosintéticas subyacen a las coincidencias estructurales.

El enfoque clasificatorio surge como resultado de la investigación de las vías biosintéticas mediante el conocimiento del metabolismo vegetal, de su bioquímica y de los mecanismos de las reacciones orgánicas. De donde se concluye, que el estudio de la biosíntesis de las sustancias de origen natural, tiene en nuestra época gran peso para discernir las relaciones filogenéticas, nos ayuda a comprender el comportamiento químico de ellas y nos da base para discutir y comprobar las diferentes estructuras y sus transformaciones metabólicas.

El término *biogénesis* es aplicado por algunos autores cuando se refieren a la síntesis de cualquier sustancia no importa si requiere o

no de energía, y reservan el término *biosíntesis* para definir la producción de moléculas mediante un proceso totalmente endergónico.

II. CONTRIBUCION DE LOS ESTUDIOS BIOSINTETICOS

1. En Quimiotaxonomía.
2. En la determinación de estructuras orgánicas.
3. En el estudio de mecanismos de reacciones orgánicas.
4. En cultivo de tejidos y órganos para producir metabolitos, en gran escala.
5. Para elaborar productos naturales a partir de los intermediarios en una ruta biosintética establecida.
6. En la producción de compuestos marcados para otros estudios.
7. En la síntesis de fármacos.
8. Por interés puramente académico.

III. SUSTANCIAS PROCESADAS

A. METABOLITOS PRIMARIOS

Son aquellos compuestos que la célula elabora y que son básicos para su metabolismo. Las funciones de respiración y fotosíntesis, al ser uniformes en todo el reino vegetal, hacen que los metabolitos primarios muestren menos variación dentro de las especies. Son universales en su distribución porque participan de las actividades celulares de casi todos los seres

vivos, desde los organismos unicelulares hasta el hombre. Ejemplo de ellos son lípidos de diversas clases, ácidos carboxílicos del ciclo del ácido cítrico, los aminoácidos, los azúcares comunes y sus derivados, los polímeros de carbohidratos tales como almidón y celulosa, compuestos tales como el ATP y DPN que tienen un rol en la transferencia de enlaces ricos en energía y óxido-reducciones

B. METABOLITOS SECUNDARIOS

No son esenciales al funcionamiento de la célula vegetal y por consiguiente no toman parte en las transformaciones bioquímicas comunes. Su función no siempre está bien entendida, pareciendo que debido a que no están universalmente presentes, probablemente son imprescindibles sólo a las plantas que los producen. Su presencia puede, por consiguiente, utilizarse para caracterizaciones quimiotaxonómicas y así diferenciar los *taxon* (Ver Cap. 10)

Especies muy relacionadas taxonómicamente o del mismo género pueden tener distintos tipos de metabolitos secundarios, o si tienen los mismos, pueden presentarlos en proporciones variables de uno a otro. Alcaloides, glicósidos, aceites esenciales, resinas, taninos, esteroides, saponinas, etc., constituyen grupos bien diferenciados de metabolitos secundarios.

No siempre es fácil distinguir entre metabolito primario y secundario, por ejemplo, algunos aminoácidos no se encuentran formando proteínas y aunque se presentan extensamente en el Reino Vegetal, se han considerado metabolitos secundarios. el ácido pipécólico, las hipoglucinas, el ácido stizolóbico y la β -urosil-3-alanina.

C. ROLES DE METABOLITOS

1 PRODUCTO NATURAL o SUSTANCIA NATURAL

Característicamente, es el metabolito secundario con funciones definidas y reconocidas en la actividad metabólica, aunque se ha dicho que la mayoría de ellos no juegan papel esencial en la economía celular porque no son indispensables a las plantas. No participamos de la idea de que las sustancias naturales son

productos de desecho o de función anormal puesto que toman parte de la actividad metabólica celular sufriendo degradaciones, reducciones, acilaciones, oxidaciones, alquilaciones, etcétera

2 INTERMEDIO NORMAL

Un *intermediario* es una sustancia, que una vez formada, es convertida en la célula en el producto final deseado. El intermediario tal vez pueda, mediante una enzima simple, sufrir la conversión a un intermediario siguiente superior y eventualmente al compuesto dado. Sin embargo, esta vía metabólica puede diferir en detalles en cuanto al material inicial utilizado o en cuanto a que requiera de pasos enzimáticos diferentes. A veces es difícil distinguir entre la vía normal y una posible ruta alterna, por lo que no debe asumirse que una determinada sustancia siempre es sintetizada en la misma forma o por una vía biosintética conocida y única.

D FACTORES QUE AFECTAN LA PRODUCCION DE METABOLITOS SECUNDARIOS

En todos los individuos de una misma especie, las sustancias activas están cualitativamente presentes (aun en trazas) variando solo en la proporción. Metabolitos secundarios que años atrás se habían reportado como ausentes, hoy día se han detectado mediante los métodos analíticos modernos. La Fitoquímica está revisando y actualizando la composición química de plantas y drogas crudas naturales.

La producción y la acumulación de estos constituyentes están influenciados por dos categorías de factores extrínsecos e intrínsecos.

Factores Extrínsecos

- a) El clima y la temperatura,
- b) El agua de lluvia o la humedad atmosférica, causando aumentos o recesos en la producción, y
- c) El suelo, por sus condiciones físicas (tamaño de las partículas, humedad, temperatura), químicas (pH, iones) y micro biológicas. Las dos primeras, generalmente, interactúan

Factores Intrínsecos

- a) Genéticos mutaciones, selecciones, recombinación de diferencias génicas que pueden afectar las secuencias biosintéticas
- b) Probabilidad mayor o menor de algunos mecanismos de reacción, tales como oxidaciones, hidroxilaciones, descarboxilaciones, etcétera
- c) Variaciones diurnas Las variaciones de luz y sombra en las 24 horas del día, origina a su vez variaciones del metabolismo en las zonas fotosintetizadoras del vegetal
- d) Variaciones ontogénicas y estacionales La concentración de metabolitos secundarios varía durante el transcurso del año o durante la época de crecimiento y floración, siendo en estos períodos cuando la producción aumenta considerablemente. Estas variaciones pueden deberse a metabolización, translocación a otros órganos desde el sitio de formación, etc

IV. PAPEL DE LAS ENZIMAS

Todas las reacciones que se suceden como parte de las secuencias biosintéticas están catalizadas por la presencia de enzimas hasta un grado suficiente para incrementar su proporción sobre las otras reacciones competitivas o por un control directo esteroespecífico del curso de la reacción de un producto más que de otro (Ver Cap 9) Ya que cada enzima específicamente cataliza solo una reacción o un tipo de reacción y va que las células de muchos tejidos llevan a cabo numerosas y diferentes clases de reacciones, resulta claro comprender que cada célula debe contener muchísimas diferentes enzimas, sin embargo, solamente se conocen algunos centenares que se han aislado de tejidos vegetales.

Las reacciones químicas cuyas velocidades son aceleradas pueden producirse dentro o fuera de las células que las elabora y como el cata-

lizador no se consume durante el curso de la reacción, sólo una pequeña cantidad es necesaria para mantener la reacción en progreso.

La acción catalítica de una enzima puede explicarse en términos de cambios energéticos que acompañan las reacciones químicas en general. La transformación química del substrato en sus productos, va acompañada por la liberación de una cierta cantidad de energía la cual se denomina *energía libre* y se le simboliza por $(-\Delta F)$ denotando que la energía se libera y representa la diferencia en contenido energético entre el substrato y sus productos. Sin embargo, la conversión de un substrato en sus productos no se lleva a cabo a menos que las moléculas reciban una energía extra que las activa, la *energía de activación*. Por esta razón, la gran mayoría de las reacciones que se efectúan en los laboratorios de síntesis, requieren la aplicación de calor. Así se hace evidente que la función de la enzima consiste en reducir la energía de activación necesaria para las reacciones celulares, pues de lo contrario, éstas se llevarían a cabo muy lentamente.

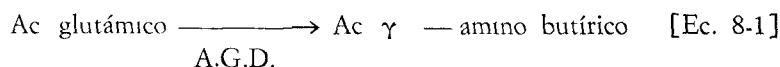
La unión de una enzima con su substrato implica que la molécula enzimática, o al menos una porción de ella, debe poseer una configuración única, complementaria a la estructura del substrato, lo que facilita que ambos pueden encajar uno en el otro de la misma manera como una llave encaja en su cerradura.

Como las enzimas son proteínas, tienen mucho mayor tamaño que el substrato sobre el cual actúan, lo que significa que sólo una porción relativamente pequeña de la molécula enzimática es necesaria para combinarse con el substrato.

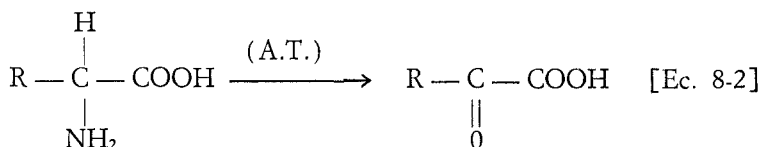
Su naturaleza proteica, confiere a las enzimas las características propias de las proteínas, especialmente en cuanto a su sensibilidad a los cambios de pH y a la inactivación por calor. Son sustancias anfotéricas, con grupos carboxilos (ácidos) y grupos amino (básicos), capaces de ionizar catiónicamente en soluciones ácidas y aniónicamente en soluciones alcalinas.

Enzimas conocidas son:

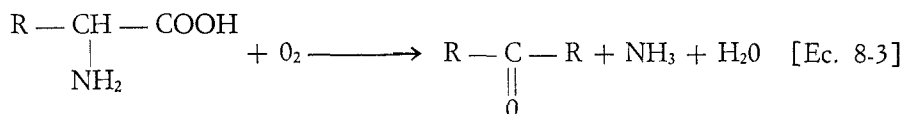
1 Aminoácido descarboxilasas



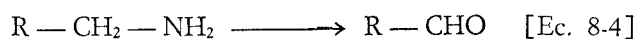
2. *Amino transferasas:*



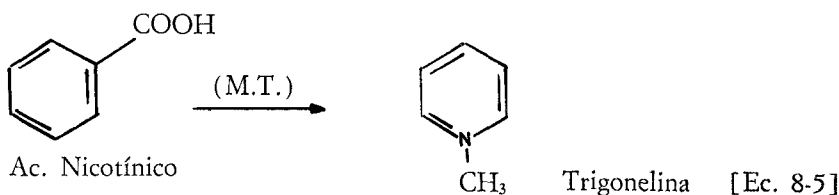
3. *Amino oxidasas:*



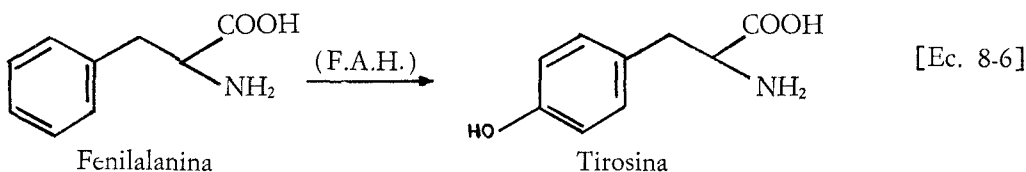
4. *Desaminasas oxidativas:*



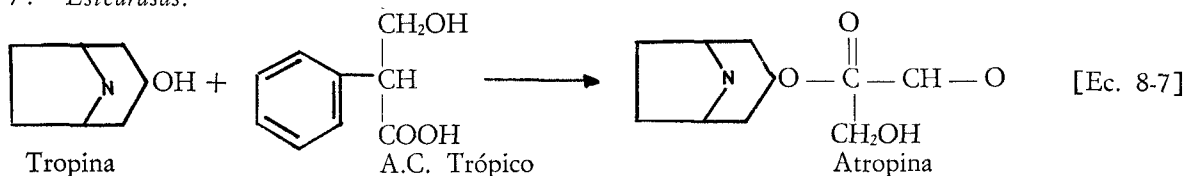
5. *Metil transferasas:*



6. *Hidroxilasas aromáticas:*



7. *Estearasas:*



V. RUTAS BIOSINTÉTICAS

A. ELUCIDACION DE VIAS

Aunque las teorías basadas en el análisis estructural de compuestos orgánicos tuvieron éxito en predecir la naturaleza de los precursores primarios, en general suministraban po-

ca información acerca de los pasos intermedios que conllevan al punto final. Esto solamente puede determinarse mediante métodos que descubren la naturaleza de los intermedios: el uso de isótopos marcados y estudios con sistemas celulares y con mutantes bioquímicos.

A medida que más se aprende acerca de

las vías biosintéticas se incrementa el interés por los estudios comparativos. La fitoquímica comparada está auxiliada por las formulaciones de la teoría biosintética, la cual sugiere las sustancias claves en las secuencias biosintéticas.

B. CONDICIONES DE POSTULACION

Cuando se postulan rutas biosintéticas deben considerarse tres condiciones esenciales:

1. Cada paso individual en la ruta sólo debe considerar los cambios de energía de las reacciones individuales exorgónicas que aparecen bajo condiciones normales.
2. Los sistemas enzimáticos, y donde sea posible los intermediarios requeridos para cada caso, deben corroborarse de que realmente ocurren en el tejido que se investiga.
3. Hay que tomar en cuenta cualquier variación en la síntesis de la sustancia natural causada por factores tales como cambios en el fenotipo de las especies usadas, examen de diferentes órganos de la planta, usos de muestras tomadas en épocas diferentes, plantas crecidas en diferentes ambientes, etc.

C. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LOS ESTUDIOS CON COMPUESTOS MARCADOS

1. Elección correcta del precursor: los principales pasos del metabolismo deben ser conocidos de antemano.
2. Conocer las condiciones de incorporación efectiva que dependen del medio de cultivo y del órgano o sistema viviente que se ha elegido.
3. Degradación química selectiva del producto obtenido con el fin de conocer la incorporación del precursor.

D. MARCAJE CON ISOTOPOS

En las investigaciones bioquímicas, el uso de isótopos marcados (Carbono, Hidrógeno, Nitrógeno) posibilita rastrear el metabolismo de las sustancias en los organismos vivientes.

Para elucidar las vías biosintéticas podemos utilizar el método de hacer crecer las plantas en una atmósfera de CO_2 (^{14}C). Analizando los tejidos a intervalos dados, conoceremos cómo los compuestos formados marcados van apareciendo.

Otra técnica es la llamada *secuencia precursor-producto*, donde un probable precursor de la molécula que se investiga, se administra a la planta en forma marcada y luego de un tiempo adecuado se separa el producto, se purifica y se determina su radioactividad. Si átomos específicos del precursor están marcados, es posible degradar el metabolito aislado y deducir si la distribución de la radioactividad dentro de la molécula está en concordancia con la hipótesis formulada.

Cuando se interpreten los resultados de estos experimentos de suministro de compuestos marcados debe tenerse mucho cuidado, sobre todo si los resultados son negativos, ya que puede ser que el precursor administrado no haya llegado al sitio de síntesis adecuado en la planta, o puede ser que ésta no haya sintetizado el constituyente para el momento en que se realizó el experimento.

E. DETERMINACION DE LA RADIOACTIVIDAD

Necesitamos saber cuáles son los metabolitos secundarios que la planta ha elaborado y para ello debemos tener un método de separación adecuado. Podemos usar la *autoradiografía* que consiste en colocar el tejido sobre una placa que contiene una emulsión sensible y al actuar las partículas radioactivas se produce un oscurecimiento sobre la placa, facilitando la ubicación del isótopo; entonces el compuesto puede ser aislado y separado por cromatografía.

También se usan los contadores de centelleo, con una eficacia del 80%. Asimismo, la espectrometría de masas proporciona el peso molecular de la sustancia y los fragmentos que se forman a partir del ión molecular. Con la resonancia magnética nuclear (RMN) se complementa el estudio de las estructuras. (Ver Cap. 25).

Con la degradación química sabemos dónde se han ubicado los átomos marcados en las moléculas.

F. INTRODUCCION DEL PRECURSOR

Se logra de diversas maneras, a saber:

1. Por inyección directa a la planta, de soluciones radioactivas.
2. A través de un cultivo hidropónico de la planta en la solución del metabolito, a la que se añade todo lo necesario para desarrollarse.
3. Esparciendo sobre las hojas del vegetal una solución del metabolito, produciéndose la absorción de compuestos derivados.
4. Mediante infiltraciones que se hacen en los tallos utilizando una mecha que se sumerge en la solución radioactiva.
5. Con la técnica del injerto, utilizada especialmente para determinar los sitios de

Esterilización previa: El método de esterilización se determina según la naturaleza del tejido a ser cultivado. El tratamiento de la planta con una solución de 0,8 a 2,5% de hipoclorito de sodio o de calcio, por 5 a 30 minutos, da buenos resultados. El tejido se lava varias veces con agua destilada y estéril.

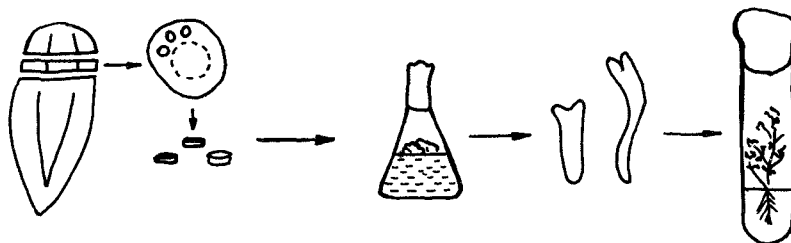
Efecto de luz y temperatura: Las plantas pueden necesitar diferentes exposiciones de luz para su crecimiento óptimo y esta característica puede influenciar el comportamiento del tejido de cultivo.

Es sabido que la luz aumenta el nivel de ácido indolacético-oxidasa en algunos tejidos y pueden inhibir el crecimiento de raíces.

Los tejidos son sensibles a cambios de temperatura.

Radiación U. V.: Reprime el crecimiento del polen en cultivos; la luz roja inhibe la iniciación de la raíz lateral inducida por la auxina.

Fig. 8-1. Cultivo de células del floema de Zanahoria. (*Daucus carota*). Cortes transversales de 5 mm. de espesor, en un medio nutritivo e incubado a 25°C. desarrollan un "callus". Células embrionarias, transplantadas al agar, se convierten en plántulas.



- formación de los metabolitos secundarios.
6. Mediante el cultivo de órganos aislados, lo cual tiene la ventaja de que se elimina la interferencia de otros órganos que puedan producir cambios en los metabolitos.

G. CULTIVO DE TEJIDOS

1. CULTIVOS EN MEDIO SOLIDO:

Hay varias técnicas para iniciar los cultivos de tejidos en medios sólidos. Un procedimiento común consiste en germinar las semillas asépticamente y cuando se hayan desarrollado lo suficientemente, se separa una raíz, un tallo o una hoja en condiciones estériles y se coloca sobre el medio nutritivo.

El más común de los tipos de cultivo de tejidos es el cultivo del *callus* que es una masa de células indiferenciadas. (Fig. 8-1).

Mantenimiento: Los cultivos de tejido deben ser transferidos periódicamente a medios frescos. Los tejidos de *callus* son generalmente repicados cada tres semanas. El tamaño del inóculo es importante para mantener un cultivo estático.

2. CULTIVOS EN MEDIO LIQUIDO:

El crecimiento de tejidos vegetales en líquidos, está usualmente limitado a órganos en suspensión. La raíz es el órgano más comúnmente cultivado. Los cultivos de suspensión son usualmente iniciados mediante la transferencia de los tejidos de *callus* a medio líquido. Después que éste se ha dispersado, es periódicamente repicado a otro medio.

En resumen, a pesar de que los cultivos en suspensiones no se dividen ni crecen, precisamente como lo hacen los microorganismos, ge-

neralmente se les trata como tales.

Algunas plantas han sido subcultivadas por años en suspensión en un medio simple (agua de coco, levadura hidrolizada o caseína hidrolizada).

Hasta cierto punto es posible controlar el tipo de crecimiento del cultivo de tejidos y como se producen productos importantes secundarios del metabolismo, deben desarrollarse técnicas para estabilizar y escoger cepas de cultivo, para mejorar la producción, para mantener condiciones de esterilidad y para reducir los costos de fermentación.

Sin duda los cultivos de tejidos vegetales han acelerado el entendimiento y descubrimiento de los reguladores del crecimiento, los cuales han inducido cambios químicos y morfológicos significativos en las plantas medicinales.

H. TECNICA DE ORGANISMOS MUTANTES

Está fundamentada en el uso de microorganismos mutantes que se obtienen por mutagenes químicos o por la irradiación que produce mutación, alterando algún gen del microorganismo y por consiguiente las enzimas que catalizan una ruta metabólica dada; de esta manera se forman los metabolitos esenciales. Podemos, en un punto determinado, producir un acúmulo de metabolitos por bloqueo de algunas de las rutas.

VI. PRECURSORES BIOGENETICOS

Los metabolitos secundarios simples provienen de cuatro percursores: Acetato, Acido Shikímico y los Aminoácidos alifáticos y la ornitina, que originan cuatro grandes grupos de sustancias, que son:

1. Acetogeninas. 2. Isoprenoides. 3. Fenilpropanos y 4. Aminoácidos. (Fig. 8-2).

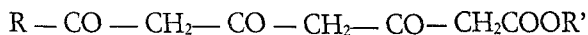
A. ACETATO

Si observamos tres sustancias diferentes en

sus características físicas y químicas como son, el timol, la santonina y el licopeno, vemos que el timol pertenece al grupo de los aromáticos componentes de aceites esenciales; la santonina no es volátil, es incolora, cristalina y se deriva del naftaleno; por su parte el licopeno es de color rojo intenso y es un hidrocarburo alifático. Ellos se han originado en base a la hipótesis del acetato, aunque no lo sospechásemos previamente.

En el año de 1893 J. N. Collye formuló la *hipótesis del acetato*, cuando él se sorprendió de ver la facilidad con que se forman los derivados aromáticos a partir de eslabones de cadenas alifáticas. Para un grupo de sustancias naturales se concibe su origen como la unión de varias unidades acetato.

La hipótesis del Acetato tiene su basamento en las consideraciones de las posibles vías de reacción de los compuestos policétidos que tienen por estructura general:



La presencia de esta sustancia hipotética, de grupos CH_2 y de carbonilos, hace posible que se desarrollen dos tipos de reacciones que conllevan a la ciclización. Primero se da una aldolización intramolecular y luego hay una acilación tipo condensación de Claisen (Ver título VII). Como resultado, se producen derivados polihidroxibencénicos. Numerosas transformaciones secundarias se suceden: adición y remoción de funciones oxigenadas (OH , OCH_3), introducción de sustituyentes alquilo, oxidación de grupos sustituyentes (CH_3 , CH_2OH , CHO y $COOH$) y pérdida de CO_2 a partir de un grupo terminal $COCH_2COOH$.

La Fig. 8-3 muestra la ruta del acetato para originar los siguientes productos:

1. Los ácidos comunes de 16 o 18 átomos de carbonos, de cadenas largas y sus congéneres, mediante la unión cabeza a cola, con reducción concomitante.
2. Policétidos de cadena larga, como son: alcanos, acetilenos y los alcoholes de las ceras vegetales.
3. Ciclización de las cadenas policétidas para formar compuestos aromáticos incluyen-

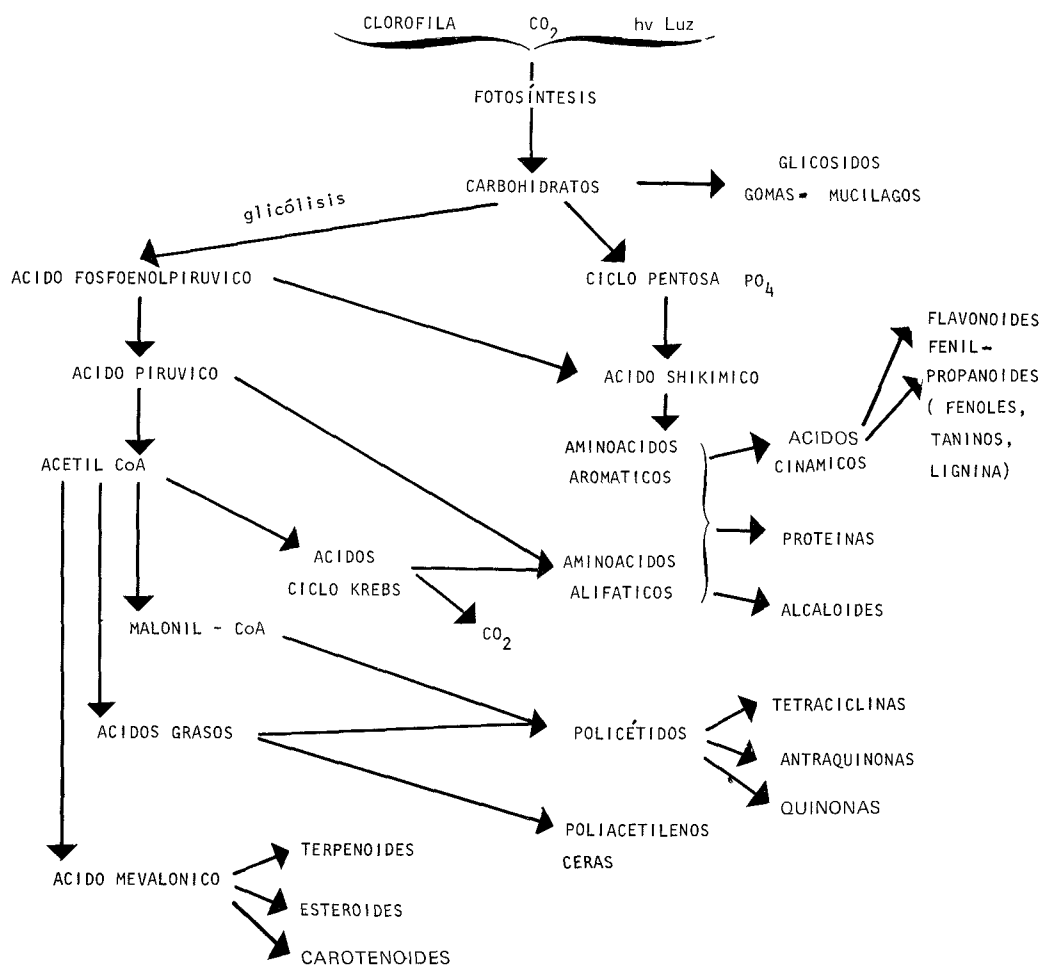


Fig. 8-2. Interrelación de vías metabólicas para la génesis de metabolitos en las plantas.

do los simples ácidos benzoicos y cetonas relacionadas, derivados naftalénicos, antraquinonas, xantonas, cromonas y uno de los anillos aromáticos de los flavonoides y los estilbenos.

4. Es progenitor de la cadena ramificada de seis carbonos, el *ácido mevalónico* el cual es el precursor inmediato del isopentenil de los residuos 3,3-dimetil-alil-isoprenoides, los cuales se condensan para formar terpenoides, esteroides, sapogeninas, alcaloides esteroidales y las aglicomas de los glicósidos cardiotónicos.
5. Está presente en la formación de los antibióticos macrólidos de las micobacterias.

B. ACIDO SHIKIMICO

El ácido shikímico se origina de acuerdo a la secuencia mostrada en la Fig. 8-4 y a su vez, se constituye en progenitor del anillo aromático de los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano, los cuales son contribuyentes básicos a la biosíntesis de alcaloides importantes.

Entre los metabolitos derivados del ácido shikímico hallamos los fenilpropanos que forman un grupo extraordinariamente extenso de sustancias, caracterizadas por llevar el núcleo aromático y una cadena lateral de n-propilo. Las funciones oxigenadas están presentes en

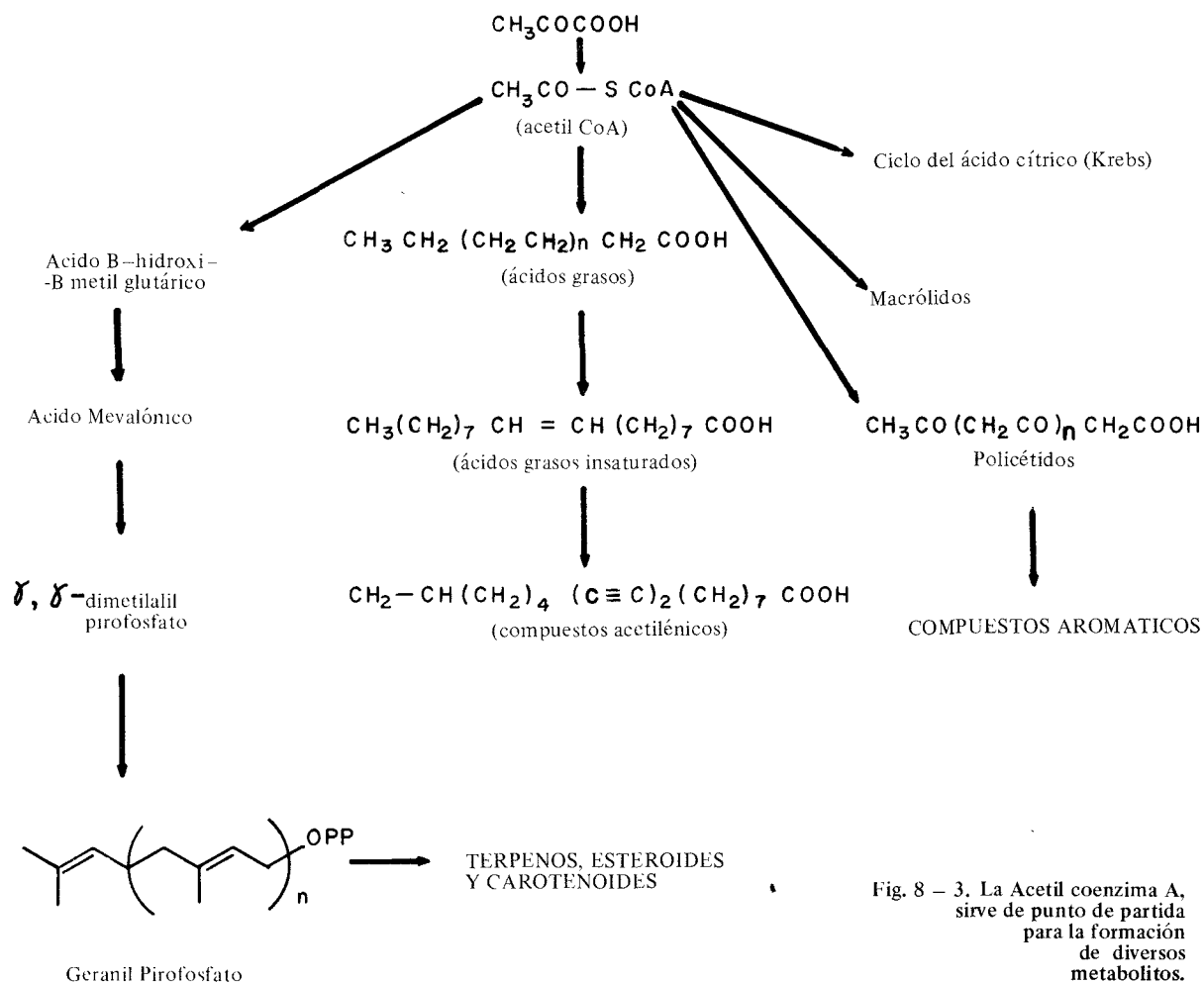


Fig. 8 - 3. La Acetil coenzima A, sirve de punto de partida para la formación de diversos metabolitos.

posición *orto* o *vecinal* y *para*.

Comprenden tres subgrupos importantes:

1. Fenil propanos en sentido estricto.
2. Cumarinas, derivadas del ácido p-cumárico.
3. Lignanos, provenientes del ácido ferúlico.

De los fenilpropanos, en sentido estricto, el mejor representante es el ácido cinámico, elemento básico en la serie de sus análogos, cuyas variantes estructurales están dadas según el tipo, número y posición de los sustituyentes del anillo aromático, así como también por el grado de oxidación, por las transposiciones en la cadena lateral de tres átomos de carbono y por el largo de dicha cadena.

El ácido shikímico produce también, un simple ácido hidroxibenzoico, el ácido gálico, el cual junto con sus análogos es precursor de

los taninos hidrosolubles y del anillo B aromático de los flavonoides. (Ver Caps. 16 y 17).

Por su parte, la fenilalanina y la tirosina, originan directamente a la hordenina y mescalina y por posterior condensación, alcaloides con el núcleo de las bisbencil-isoquinolina, tales como papaverina, berberina, morfina y colchicina.

El triptófano, es precursor de alcaloides indólicos, desde el más simple como la psilocibina hasta los de estructura compleja como la yohimbina. (Ver Cap. 13).

C. BIOSINTESIS DE AMINOACIDOS

El origen del Nitrógeno reducido, ya fue discutido en el Capítulo 3, donde mostrábamos como él llegaba a nivel de amoníaco. Luego, por una reacción de aminación reduc-

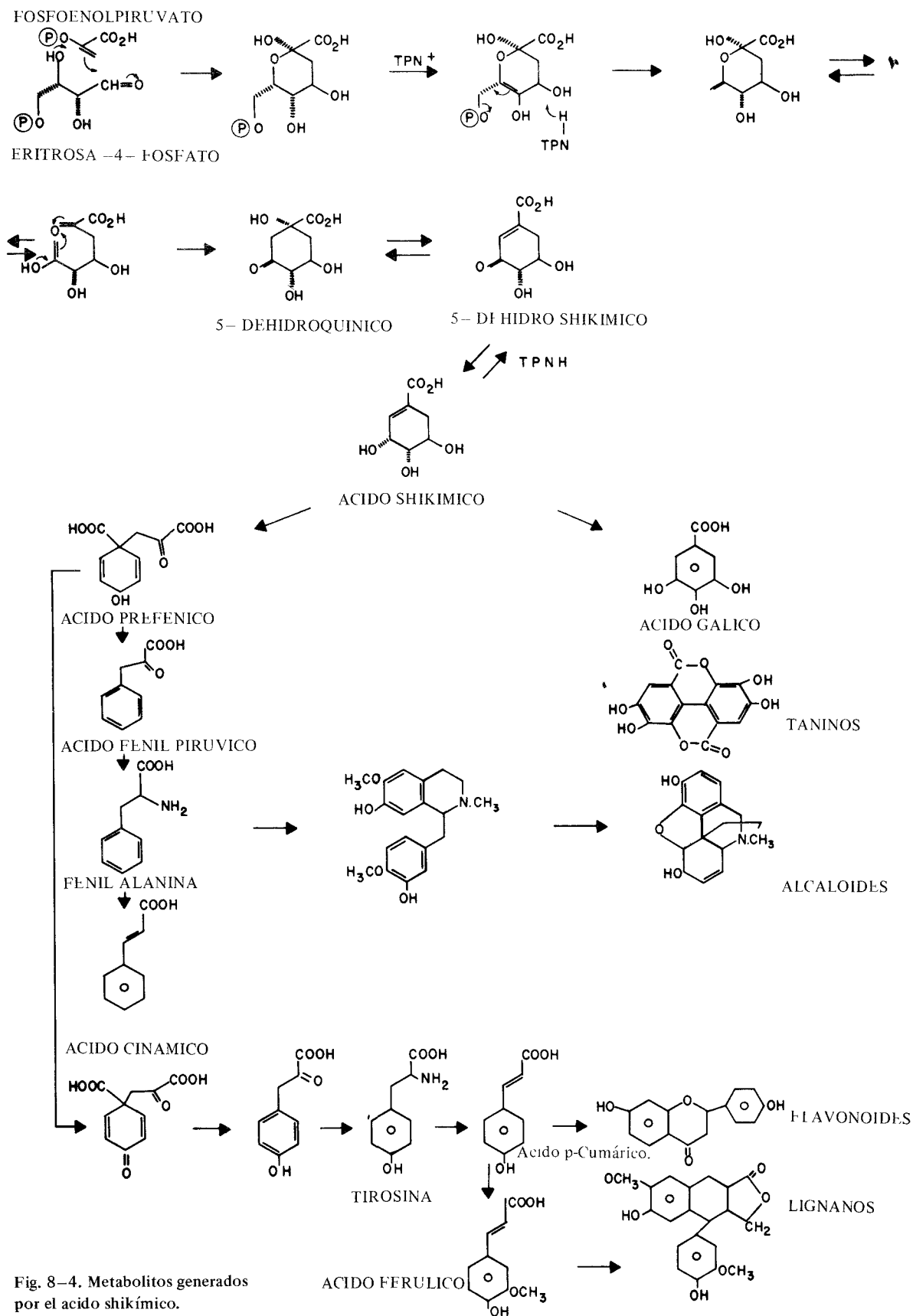


Fig. 8-4. Metabolitos generados por el ácido shikímico.

tiva, el α -ceto glutámico (del ciclo de Krebs), acepta el nitrógeno para originar ácido glutámico, siendo el sistema donador de hidrógeno el $\text{NADH} + \text{H}^+$.

El origen del esqueleto carbonado de los aminoácidos es el siguiente: Hay tres α -cetoácidos que derivan de la degradación de los carbohidratos y que son los precursores de tres familias. Estos tres aminoácidos son:

El ácido glutámico y sus relativos: ornitina, arginina, prolina e hidroxiprolina, derivados del α -cetoglutarato.

El ácido aspártico y su familia: lisina, metionina, treonina e isoleucina, derivados del oxalacetato.

nas, cocaínas y también de los alcoholes nécticos.

Por su parte, la lisina origina los alcaloides anabasina, isopelletierina, psipelletierina, lupinina, esparteína, adenocarpina, lobenina y sedamina, entre otros. (Fig. 8-5).

VII. TIPOS DE REACCIONES INVOLUCRADAS EN LOS PROCESOS BIOSINTETICOS

En la biosíntesis de metabolitos vegetales ocurren reacciones que son, unas comunes y otras específicas a ciertos compuestos. A continuación enumeramos las más importantes y en

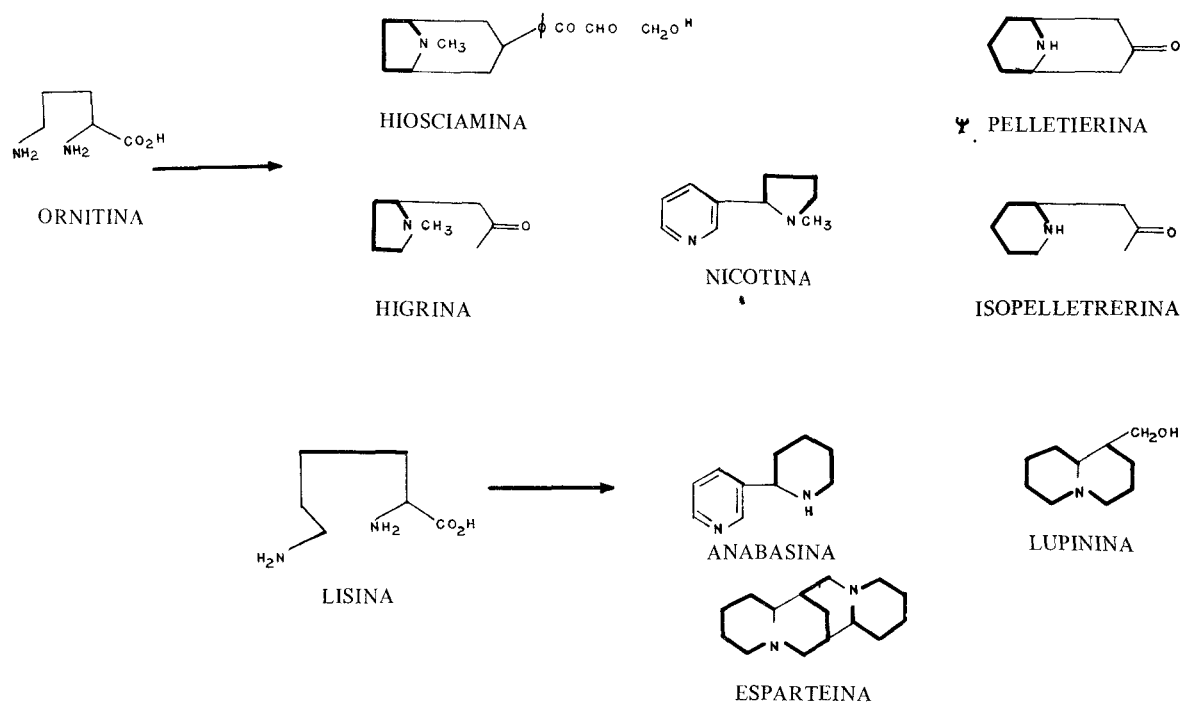


Fig. 8-5. Biosíntesis de ciertos alcaloides a partir de la ornitina y la lisina.

La alanina, valina y leucina, constituyen la familia del piruvato.

Directamente del fosfoglicerato provienen la serina, glicina y cisteína.

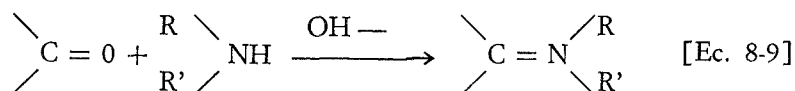
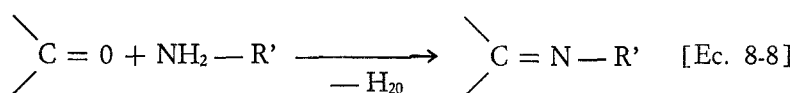
La fenilalanina, la tirosina y el triptófano están incluidos en el grupo del ácido shikímico.

La ornitina, es precursora de importantes alcaloides simples, como son la nicotina, higrina,

los capítulos siguientes se hallarán ejemplos apropiados, en las secciones correspondientes a la biosíntesis.

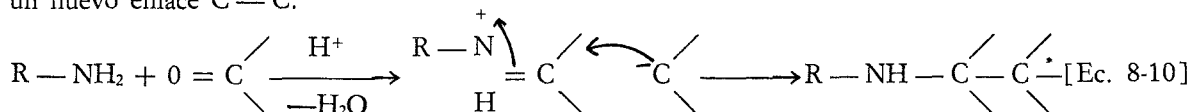
1. Formación de la base de Schiff:

Es la condensación de un grupo amino con un grupo carbonilo:



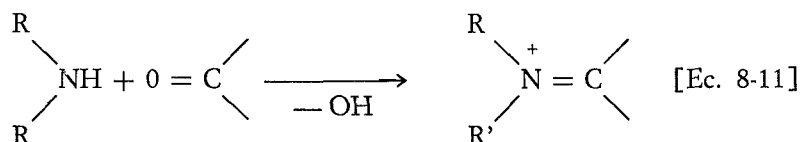
2. Condensación de Mannich:

Una vez formada la base de Schiff, a ésta puede adicionársele un carbanión para formar un nuevo enlace C—C.

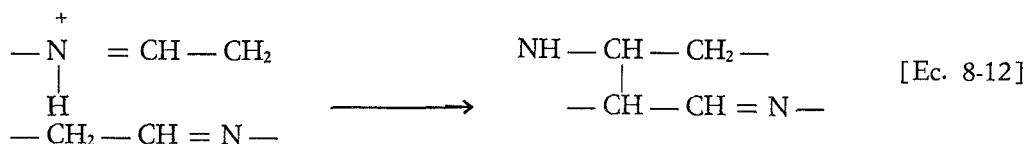


Esta reacción no se restringe a las aminas primarias, ya que las aminas secundarias tam-

bién participan, con formación de intermediarios cuaternarios:



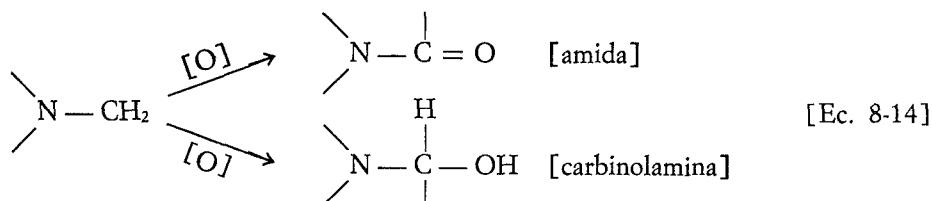
3. Condensación aldólica entre compuestos que contienen el grupo imino:



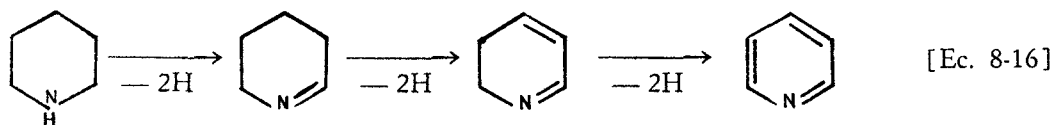
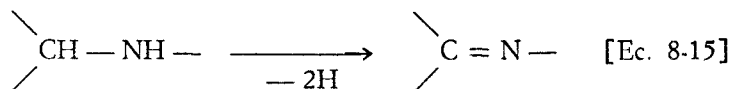
4. Condensación de la carbinolamina:



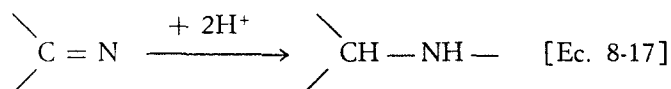
5. Oxidación de la posición activada adyacente a una función nitrogenada:



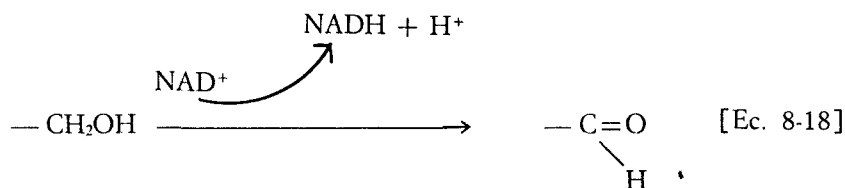
6. *Formación de la función imino, por deshidrogenización de una amina saturada:*



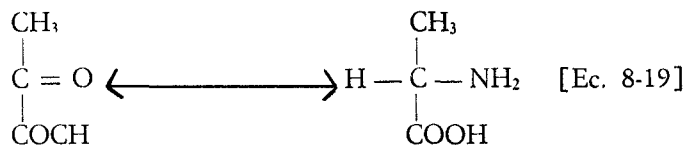
7. *Hidrogenación de la función imino:*



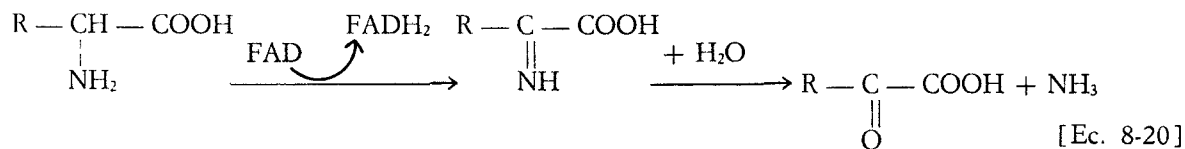
8. *Oxidaciones:*



9. *Transaminaciones:*



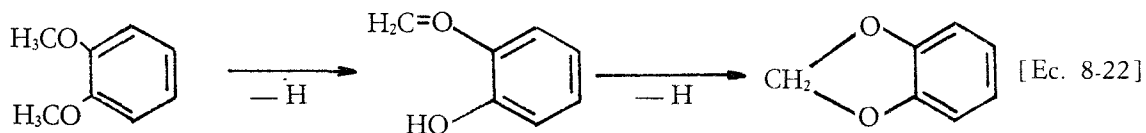
10. *Desaminación:*



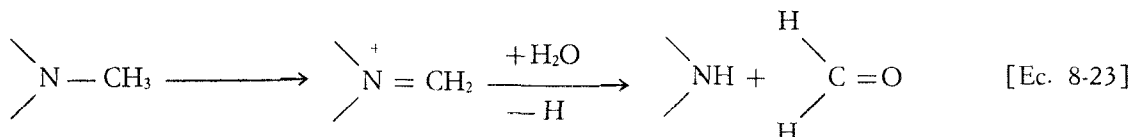
11. *Formación del puente metilén dioxi:*



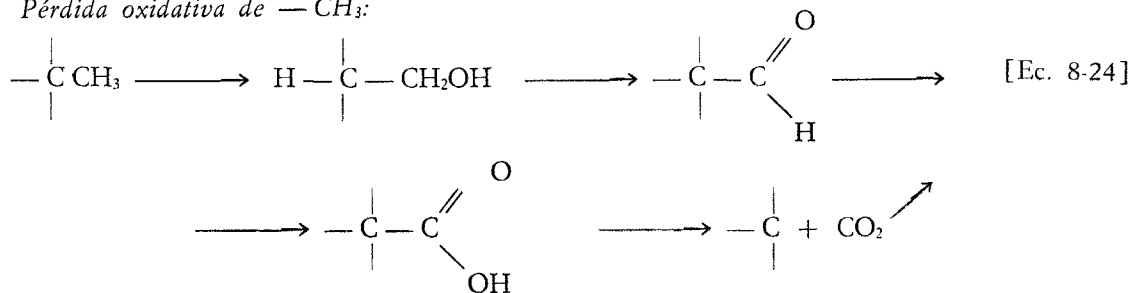
12. *Ciclización oxidativa:*



13. *Desmetilación:*

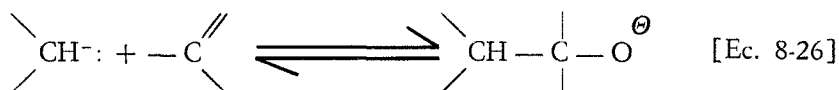
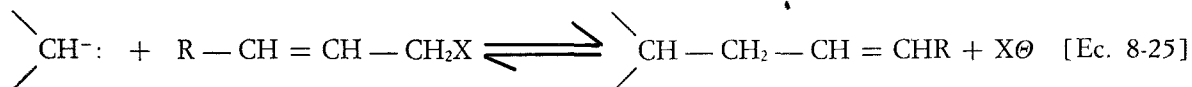


14. *Pérdida oxidativa de $-\text{CH}_3$:*

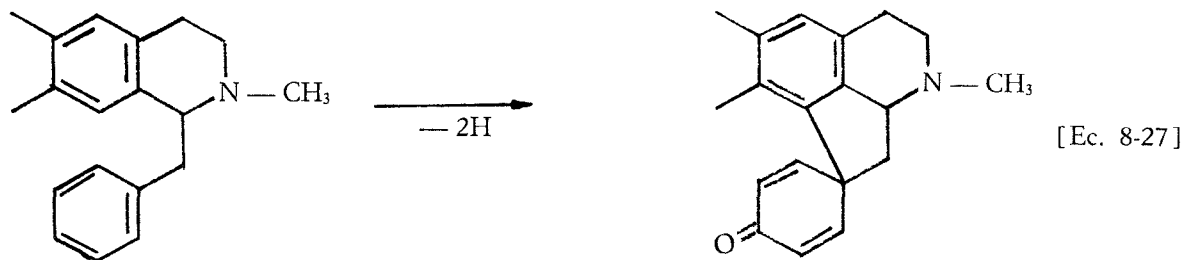


15. *Formación de un enlace C—C por la reacción del grupo nucleofílico del me-*

tileno con el carbono electrofílico de un éster, una cetona:



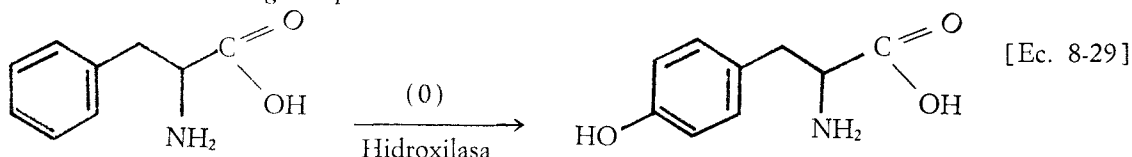
16. *Formación de un enlace C—C por oxidación:*



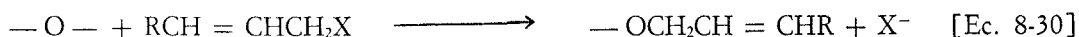
17. *Oxido reducción de los enlaces C—O y C—C:*



18. *Introducción de oxígeno por oxidación en los enlaces C—H:*



19. *Aquilación y acilación de átomos de nitrógeno y oxígeno nucleofílicos:*



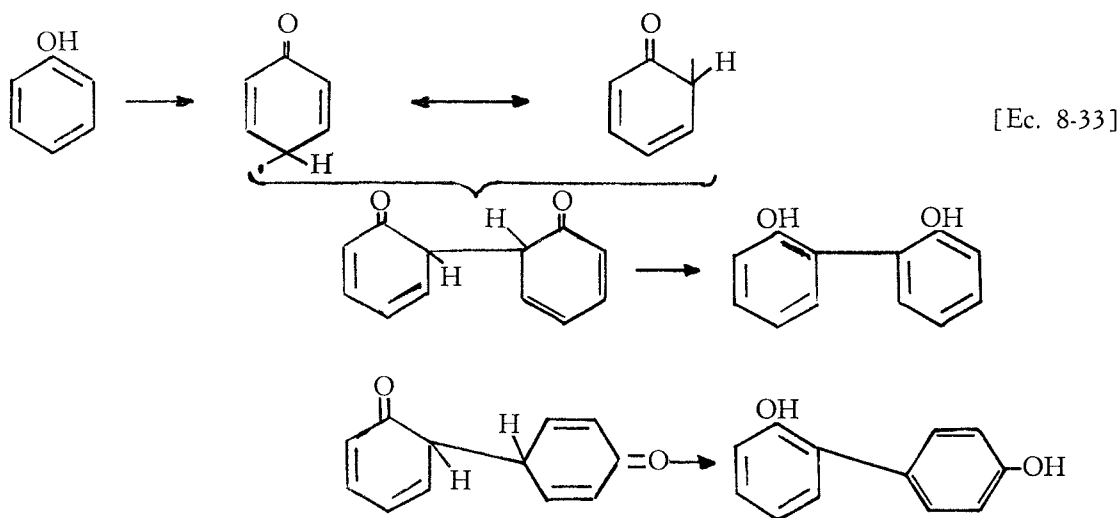
20. *Descarboxilación de los ácidos B-cetocarboxílicos:*



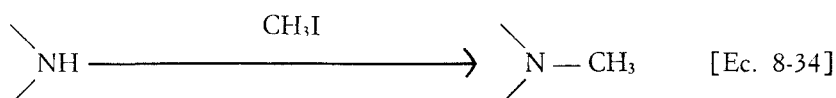
21. *Epoxidación directa del doble enlace:*



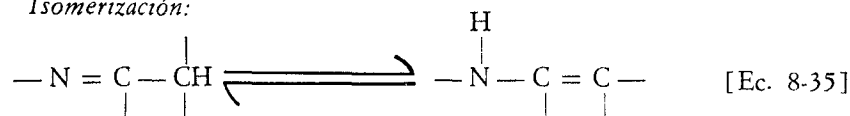
22. *Oxidación de un fenol por transferencia de un electrón, produciendo un radical libre:*



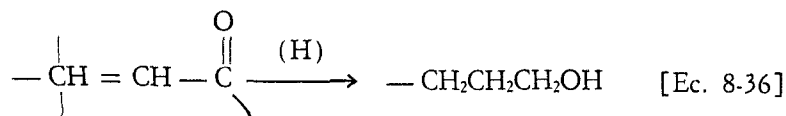
23. *Metilación del nitrógeno:*



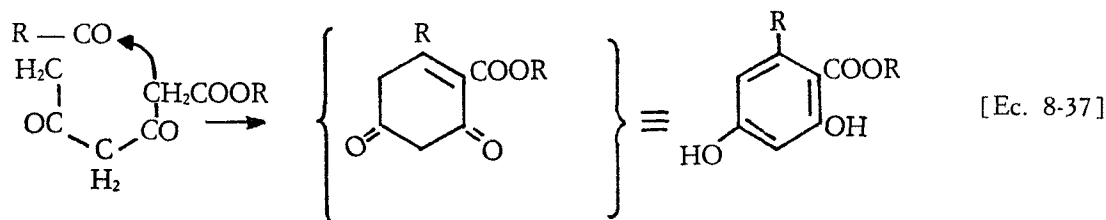
24. *Isomerización:*



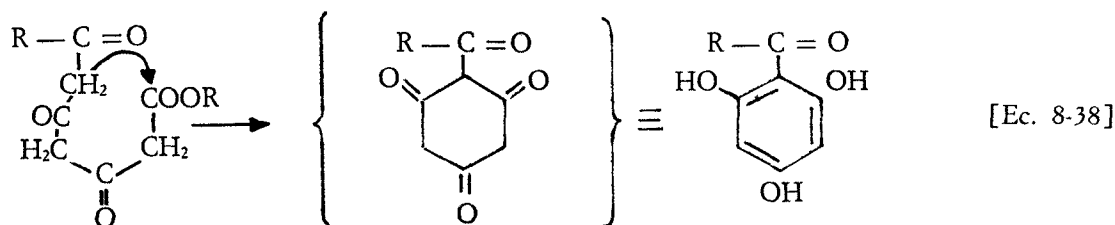
25. *Reducción de los grupos carbonilos y de los dobles enlaces conjugados a ellos:*



26. *Aldolización intramolecular:*



27. *Condensación Claisen:*



PROBLEMAS:

1. Describa y explique uno de los diversos mecanismos de reacción involucrados en las transformaciones biosintéticas.
2. Anote cuáles son los pasos más importantes a tomar en cuenta en el proceso de la glicólisis.
3. Enuncie tres características de metabolitos secundarios.
4. Explique dos funciones de los catalizadores celulares.
5. Enumere dos sustancias accesorias de importancia en las rutas biosintéticas.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. BERNFELD, P. *Biogenesis of Natural Compounds*. Pergamon Press. N. Y. 1967.

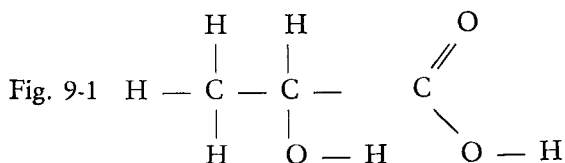
2. BU'LOCK, J. D. *Biosíntesis de Productos Naturales*. Edic. Urmo, Bilbao, 1969.
3. CAREW, D. Biotransformations with plant tissue cultures. *Lloydia* 39: 147-149 (1976).
4. FLOSS, H. G. Instrumental methods in biosynthetic studies. *Lloydia* 35: 399 (1972).
5. GREENBERG, D. M. *Metabolic pathways*. Vols. I y II. Academic Press. N. Y. 1968.
6. HENDRICKSON, J. B. *The Molecules of Nature*. Benjamin. N. Y. 1965.
7. MURASHIGE, T. Plant propagation through tissue cultures. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 25: 135-166 (1974).
8. RODERICK, J. Structural variety of Natural Products. *J. Chem. Educ.* 29: 2 (1962).
9. STEWARD, F. C. Growth and development of cultured plant cells. *Science* 143: 20-27 (1964).
10. TYLER, V. E. The non-isotopic precursor feeding technique in the study of alkaloid biosynthesis. *Lloydia* 23: 51 (1960).

CAPITULO 9

**ESTEREOQUIMICA
DE LAS
MOLECULAS
DE LA
NATURALEZA**

I. INTRODUCCION

El término estereoquímica —del griego *Stereo* = sólido—, se refiere a la arquitectura tridimensional de las moléculas (es decir, el arreglo de los átomos constituyentes en el espacio) y a la conducta química que depende de este arreglo (“estereoquímica dinámica”). En la determinación de la estructura de cualquier sustancia, por ejemplo el ácido láctico, el cual se encuentra en la leche ácida, la primera etapa es determinar la fórmula molecular, es decir, la clase y número de átomos que forman la molécula; en el caso del ácido láctico esta fórmula es $C_3H_6O_3$. El siguiente paso es determinar la “constitución” química, es decir, cuáles átomos están unidos con otros, esto produce la fórmula:



Sin embargo, la información transmitida es aún incompleta, ya que es sabido que hay dos ácidos lácticos, el que se encuentra en la leche ácida (“ácido láctico de fermentación”) y el producido en el músculo cuando efectúa un trabajo (“ácido sarcoláctico”) Fig. 9-2. En su comportamiento físico y químico, los dos ácidos son extremadamente similares: tienen el

mismo punto de fusión, presión de vapor, densidad, índice de refracción, fuerza ácida, espectro infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear y reactividad hacia reactivos químicos ordinarios. Sin embargo, ellos difieren en su acción sobre la luz polarizada, una rota el plano de ésta en la dirección del movimiento de las agujas del reloj (“ácido sarcoláctico o ácido (+) láctico”) y el otro rota tal luz en la dirección contraria al movimiento de las agujas del reloj (“ácido láctico de fermentación o ácido (-) láctico”). Más significativa es la diferencia de los ácidos lácticos en su conducta biológica o bioquímica; así el ácido sarcoláctico (el isómero dextro-rotatorio) pero no el ácido láctico de fermentación (levo-rotatorio) es deshidrogenado a ácido pirúvico. (Fig. 9-3).

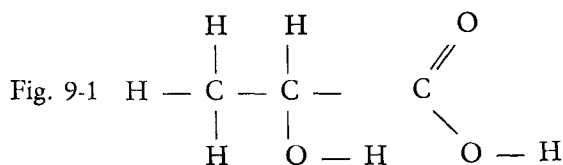
II. CONCEPTOS BASICOS Y TERMINOLOGIA

A. ELEMENTOS DE SIMETRIA

Las moléculas son capaces o no de exhibir enantiomerismo (es decir, de existir en formas enantioméricas) lo que depende cuando ellas puedan o no superponerse con su imagen especular. Así, a su vez depende del grupo de peculiar simetría a la cual la molécula pertenece. Ciertos grupos de peculiar simetría (los así llamados C_n y D_n en la notación de Schoenflies) muestran enantiomerismo, otros grupos no. La clasificación en grupos de peculiar simetría está basado en la presencia o ausencia de ciertos elementos de simetría, específicamente:

I. INTRODUCCION

El término estereoquímica —del griego *Stereo* = sólido—, se refiere a la arquitectura tridimensional de las moléculas (es decir, el arreglo de los átomos constituyentes en el espacio) y a la conducta química que depende de este arreglo (“estereoquímica dinámica”). En la determinación de la estructura de cualquier sustancia, por ejemplo el ácido láctico, el cual se encuentra en la leche ácida, la primera etapa es determinar la fórmula molecular, es decir, la clase y número de átomos que forman la molécula; en el caso del ácido láctico esta fórmula es $C_3H_6O_3$. El siguiente paso es determinar la “constitución” química, es decir, cuáles átomos están unidos con otros, esto produce la fórmula:



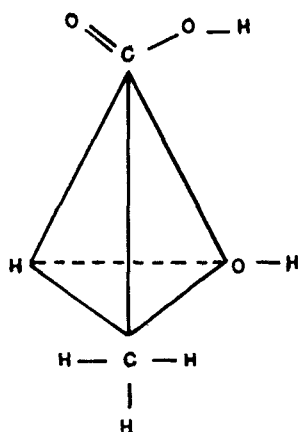
Sin embargo, la información transmitida es aún incompleta, ya que es sabido que hay dos ácidos lácticos, el que se encuentra en la leche ácida (“ácido láctico de fermentación”) y el producido en el músculo cuando efectúa un trabajo (“ácido sarcoláctico”) Fig. 9-2. En su comportamiento físico y químico, los dos ácidos son extremadamente similares: tienen el

mismo punto de fusión, presión de vapor, densidad, índice de refracción, fuerza ácida, espectro infrarrojo, espectro de resonancia magnética nuclear y reactividad hacia reactivos químicos ordinarios. Sin embargo, ellos difieren en su acción sobre la luz polarizada, una rota el plano de ésta en la dirección del movimiento de las agujas del reloj (“ácido sarcoláctico o ácido (+) láctico”) y el otro rota tal luz en la dirección contraria al movimiento de las agujas del reloj (“ácido láctico de fermentación o ácido (−) láctico”). Más significativa es la diferencia de los ácidos lácticos en su conducta biológica o bioquímica; así el ácido sarcoláctico (el isómero dextro-rotatorio) pero no el ácido láctico de fermentación (levo-rotatorio) es deshidrogenado a ácido pirúvico. (Fig. 9-3).

II. CONCEPTOS BASICOS Y TERMINOLOGIA

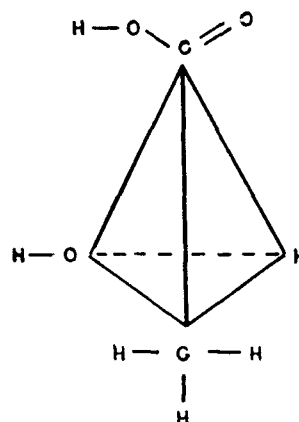
A. ELEMENTOS DE SIMETRIA

Las moléculas son capaces o no de exhibir enantiomerismo (es decir, de existir en formas enantioméricas) lo que depende cuando ellas puedan o no superponerse con su imagen especular. Así, a su vez depende del grupo de peculiar simetría a la cual la molécula pertenece. Ciertos grupos de peculiar simetría (los así llamados C_n y D_n en la notación de Schoenflies) muestran enantiomerismo, otros grupos no. La clasificación en grupos de peculiar simetría está basado en la presencia o ausencia de ciertos elementos de simetría, específicamente:



Acido Sarcólico

Fig. 9-2.



Acido láctico de la fermentación

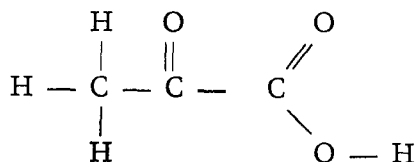


Fig. 9-3.

ejes simples, ejes alternantes, centros y planos de simetría.

Un eje de n -pliegues de simetría (o ejes de orden n) es un eje que pasa a través de un objeto —molécula— de tal manera que la rotación alrededor de dicho eje en ángulos de $360^\circ/n$ lleva al objeto a una posición no diferenciable de la original. Por ejemplo, un triángulo equilátero tiene un eje de tres pliegues, el cual pasa a través de su centro en ángulo recto a su plano. El orden n puede tomar cualquier valor integral positivo (8 para un octágono regular) o puede ser infinito (por ejemplo en un círculo).

Un plano de simetría es un plano, que al pasar a través de un objeto, lo hace de tal manera que la parte situada a un lado del plano es el reflejo exacto de la parte situada al otro lado (el plano actúa como un espejo). Así en un libro, un plano que pasa por la mitad entre las dos cubiertas y bisecta el lomo del libro, será un plano de simetría (si se descarta lo impreso).

Un centro de simetría es un punto dentro de un objeto de tal manera que cualquier línea recta dibujada desde cualquier parte o elemento del objeto al centro y extendida a igual distancia al otro lado encuentra una parte o ele-

mento igual. Así, el centro de una esfera es un centro de simetría.

Finalmente, un eje alternante de orden n es un eje tal que cuando un objeto que contiene tal eje es rotado por un ángulo de $360^\circ/n$ alrededor del eje y es reflejado a través de un plano que está en ángulo recto al eje, un nuevo objeto es obtenido el cual es indistinguible del original. Este elemento de simetría no es fácil de visualizar pero puede ser ejemplarizado por una plancha de madera cuadrada la cual tiene dos tornillos de rosca hacia la derecha parcialmente introducidos situados opuestamente en la primera y tercera esquinas, y dos tornillos de rosca hacia la izquierda similarmente introducidos en las esquinas segunda y cuarta, perpendiculares a la plancha. En este caso particular el eje alternante es cuádruple y pasa en ángulo recto a la plancha a través de su centro (el plano no actúa como espejo).

Puede ser demostrado matemáticamente que cualquier objeto que tenga un plano, centro o eje alternante de simetría se puede superponer en su imagen especular; luego, moléculas que tengan estos elementos de simetría no pueden exhibir enantiomerismo (es decir, no pueden existir en formas ópticamente activas). En efecto, moléculas que contienen cualquiera de es-

tos tres elementos de simetría, han sido sintetizadas y se han encontrado que están desprovistas de actividad óptica. Tales moléculas pueden ser llamadas *simétricas*, pero los términos “*no-disimétricos*” o “*aquiral*” son preferidos (modernamente el *aquiral*).

Por otra parte, moléculas que tienen solamente eje simple de simetría o moléculas totalmente desprovistas de elementos de simetría no son superponibles con su imagen especular. Tales moléculas son “*quirales*” o “*disimétricas*” y exhiben enantiomerismo (actividad óptica). El término “*asimétrico*”, encontrado en la literatura primitiva, no puede ser aplicado a tales moléculas en general, solamente a aquellas que están desprovistas de ejes de simetría.

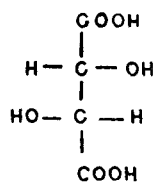
B. ENANTIOMERISMO Y DIASTEREOISOMERISMO

Se ha discutido, hasta ahora, los estereoisómeros, aquellos que guardan con su imagen especular una cierta relación; tales estereoisómeros, son llamados *enantiómeros* (también *enantiomorfos*, *antimeros* o, menos apropiadamente, *antípodes ópticas*). Objetos, bien conocidos, los cuales guardan relaciones enantioméricas entre sí, son un guante derecho y el otro izquierdo, un tornillo de rosca hacia la derecha y otro de rosca hacia la izquierda, una tuerca que enrosque hacia la derecha y otra hacia la izquierda. Es una proposición general que objetos enantioméricos guardan idéntica relación hacia objetos simétricos. Así un guante derecho o izquierdo encajará igualmente bien dentro de una caja rectangular, un tornillo de rosca hacia la derecha o hacia la izquierda puede ser atornillado en una plancha de madera. Sin embargo la “manejabilidad” de un objeto quiral no puede ser establecida en un completo encierro simétrico, pero él puede ser reconocido como opuesto al de su enantiómero, o puede ser correlacionado con aquel de otro objeto quiral. Por ejemplo, la quiralidad de un guante derecho puede establecerse como la misma de la mano derecha y opuesta a la de la izquierda, o como si se tratara de atornillar una tuerca de rosca a la derecha de un tornillo de vuelta a la izquierda. Está claro que hacia objetos quirales, entidades enantioméricas no mantienen la misma relación (un guante derecho mantiene diferen-

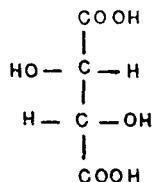
te relación hacia la mano derecha que hacia la mano izquierda).

La misma relación vista para objetos macroscópicos la guardan las moléculas quirales. La relación interna de átomos y grupos dentro de una molécula es la misma para enantiómeros (justamente como la distancia entre los dedos pulgar e índice es la misma en un guante derecho o izquierdo. Como resultado de ello, enantiómeros se comportan lo mismo hacia reactivos químicos aquirales o en medidas físicas escalares (aquirales; no disimétricas). Ellos reaccionan a la misma velocidad con reactivos aquirales (simétricos) para dar productos idénticos o enantioméricos. Ellos también son idénticos en todas las propiedades físicas escalares (punto de fusión, presión de vapor, punto de ebullición, índice de refracción, densidad y espectro infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, espectro de masa, momento dipolar, acidez, etc.). Ellos, sin embargo, reaccionan a diferentes velocidades con reactivos quirales (como los guantes derecho e izquierdo lo hacen diferentemente con la mano derecha) y mostrarán diferente conducta en medidas físicas no-escalares, tales como la rotación óptica o la dispersión óptica rotatoria. Un caso muy marcado de distinta conducta de los enantiómeros hacia reactivos quirales es la relación bioquímica entre sustratos quirales y enzimas; usualmente, la diferencia de reactividad de dos enantiómeros hacia la enzima es tan grande, que solamente uno de los dos entrará en la reacción.

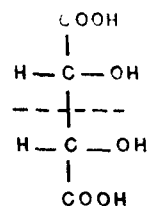
Estereoisómeros que no guardan relación entre sí de imágenes especulares son llamados *diastereoisómeros*. Un ejemplo es dado por el ácido mesotartárico cuando se compara con el (+) ácido tartárico (Fig. 9-4). Los dos compuestos tienen la misma constitución pero difieren en su arreglo espacial, ellos son estereoisómeros; no son enantiómeros; sin embargo, ellos son clasificados como diastereoisómeros. Diastereoisómeros, en general, tienen propiedades físicas diferentes; en contraste con los enantiómeros, átomos y grupos correspondientes en los diastereoisómeros *no* guardan la misma relación espacial entre sí. Por ejemplo, si uno orienta modelos moleculares del ácido tartárico de tal manera que los grupos carboxílicos (los cuales son los más voluminosos y experimentan alguna repulsión dipolar) estén tan lejos entre sí como sea posible, los grupos hidroxílicos



Ac () Tartarico
(R R)



() Ac Tartarico
(S S)



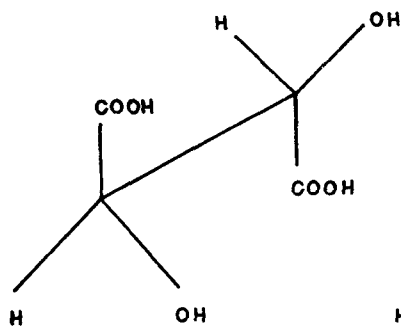
Ac Mesotartarico

Fig 9-4

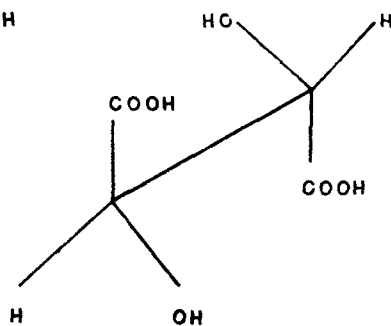
estarán más cerca en el (+) ácido tartárico pero no así en el mesotartárico (Fig 9 5)

La situación en el (-) ácido tartárico es, de seguro, la misma como en el (+) enantiómero. Debido a esta diferencia en las relaciones interatómicas en las moléculas, los diastereoisómeros muestran diferente conducta tanto físicas como químicas. Por ejemplo, el (+) ácido tartárico y su (-) enantiómero, funden a 174°C,

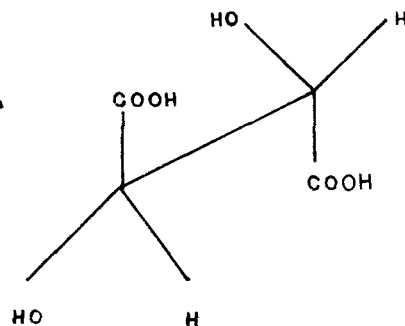
mero. Sin embargo, la distinción entre isomeria óptica y geométrica no está bien definida como por ejemplo el 1,2 dimetilciclopentano en el cual el isómero *cis* es una forma de *meso* (véase la figura anterior) mientras que el isómero *trans* existe como un par de enantiómeros (par d l), este sistema ciclado presenta ambos diastereoisomerismo (entre el *cis* y cada uno de los isómeros *trans*) y enantiomerismo (entre las dos



(+) Acido tartarico



Mesotartarico



() Acido tartarico

Fig 9-5

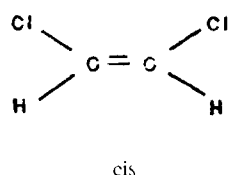
mientras que el *meso* funde a 151°C, el último es menos denso, menos soluble en agua y es un ácido menos fuerte que el primero.

Diastereoisomerismo ocurrirá en moléculas que contienen más de un centro quiral (tal como el ácido tartárico) como también en olefinas del tipo $abC=Ccd$ —en donde $a \neq b$ y $c \neq d$ — y en conceptos ciclados en el cual dos o más átomos del anillo tienen sustituyentes diferentes como lo muestra la Figura 9 6.

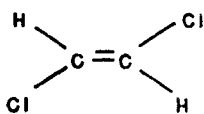
El último tipo de isomería es llamada *cis* y *trans* o isomeria geométrica para distinguirla de la "isomeria óptica" que fue mencionada pri

imágenes especulares de los isómeros *trans*).

Una vez que se ha entendido que diastereoisómeros se diferencian en las propiedades físicas y químicas, incluyendo estabilidad, puede apreciarse por que moléculas enantioméricas, aunque son igualmente reactivas hacia reactivos simétricos, se conducen diferentemente en cuanto reactividad con otras moléculas quirales tales como enzimas. El complejo activado (estado de transición) el cual se forma en la reacción entre una molécula disimétrica —quiral— con un reactivo quiral no será enantiométrico con el complejo formado en la reacción de moléculas

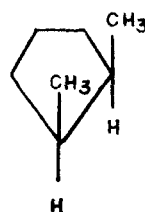


cis

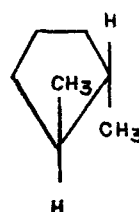


trans

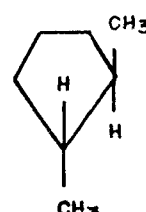
1,2 Dicloroetilenos



cis



trans (enantiómeros)



1,2 Dimetilciclopentanos

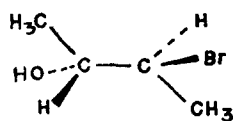
Fig. 9-6.

que son imágenes especulares con el mismo reactivo; pero los dos complejos activados serán diastereoméricos y por lo tanto desiguales en energía. Así un enantiómero pasa a través del (menor energía) complejo activado, más rápido que el otro enantiómero pasa a través de su (más alta energía) complejo activado diastereo-isomérico; el primer enantiómero reacciona más rápido que el último. Un ejemplo es proporcionado, una vez más, por los guantes y las manos; mientras que el guante derecho e izquierdo reacciona con la misma facilidad con una caja rectangular (reactivo aquiral) ellos no reaccionan con la misma facilidad con la mano izquierda (reactivo quiral); en este caso el guante izquierdo forma un complejo de menor energía (mano enguantada) y reaccionará mucho más rápido, como en efecto; el guante derecho no reaccionará enteramente. Una explicación

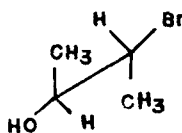
análoga sería, por ejemplo, por qué el ácido sarcoláctico, pero no el ácido láctico obtenido por fermentación, es deshidrogenado a ácido pirúvico por la deshidrogenasa láctica; aquí los dos ácidos lácticos se corresponden con los dos guantes y la enzima quiral se corresponde con la mano izquierda la cual aceptará uno de los enantiómeros pero no al otro.

C. FORMULAS DE PROYECCION NOMENCLATURA ESTEREOQUIMICA

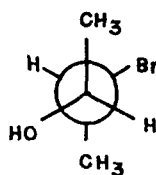
Las moléculas son entidades tri-dimensionales y por lo tanto difíciles de ser representadas en un papel (bi-dimensional), a no ser que modos apropiados de proyección se adopten. Hay cuatro modos estandar (Fig. 9-7) ilustrados para una molécula de la siguiente constitución:



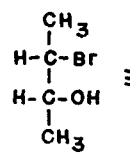
Cuña



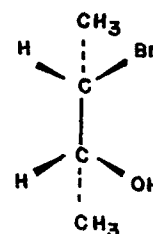
Caballero



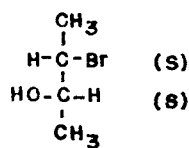
Newman



Proyección



Fischer



Enantiómeros
Isómero Eritro

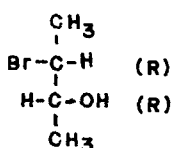
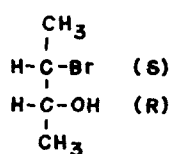
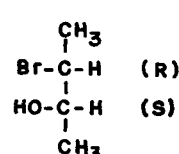


Fig. 9-7. Diastereoisómeros



Enantiómeros
Isómero Eritro



$\text{CH}_3\text{CHBrCHOHCH}_3$ (Esta molécula puede existir en cuatro formas estereoisoméricas, como se explicará más adelante) Solamente una forma es mostrada en los cuatro diferentes sistemas en primera fila. Todas las cuatro formas son mostradas en la proyección de Fischer en la segunda fila. En la proyección “cuña” la molécula es vista de lado en su “conformación” normal escalonada arreglo rotacional de los grupos.

En la proyección caballete, la cual da una mejor visión, la molécula es vista según un ángulo.

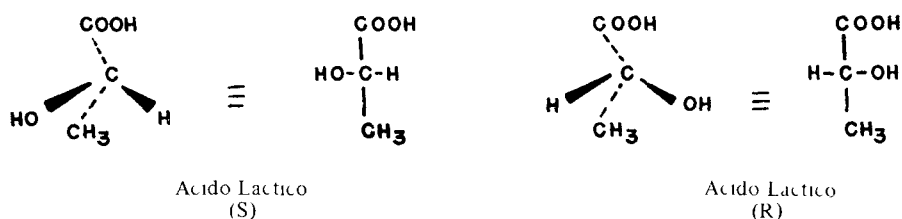


Fig 9-8

gulo. En la proyección “Newman” la molécula es vista de frente. La proyección de Fischer, en contraste a las otras tres, captura la molécula en una conformación eclipse con el eje $\text{C}_2\text{-C}_3$ en el frente, los grupos CH_3 (del C_1 y C_4) dirigidos hacia atrás y el H, OH y Br sustituyentes en C_2 y C_3 dirigidos hacia adelante.

Simples proyecciones de Fischer para moléculas que contienen un simple centro quiral son mostradas en la Figura 9-8. Estas corresponden al ácido sarcoláctico o (+) ácido láctico y al ácido láctico de fermentación, (–) ácido láctico. (El tetraedro mostrado en la Fig 9-2 debe ser rotado 180° alrededor de un eje vertical para estar en la posición que se muestra en la figura).

Los grupos del tope y del fondo (CH_3 , COOH) por conveniencia están por debajo del plano de proyección y los grupos laterales (H, OH) al frente de este plano.

Reglas para las fórmulas de proyección de Fischer

- 1 La fórmula entera puede ser rotada 180° en el plano de proyección
- 2 Ni la fórmula entera, ni ninguna parte de ella, puede ser rotada fuera del plano de proyección
- 3 La fórmula no puede ser rotada 90° en el plano de proyección (se produce inversión de la configuración)

ción de la configuración (Fig 9-9)

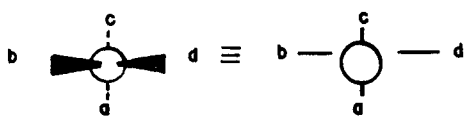
En adición a una representación bidimensional de un centro quiral, se necesita una norma de nomenclatura que incluya la configuración de dicho centro, en el nombre estándar del compuesto. Esto se logra con el sistema Cahn—Ingold—Prelog, asignando un prefijo R o S a cada centro quiral, lo cual depende de su configuración. De manera de asignar el prefijo apropiado al centro quiral Cabcd, uno arregla los grupos a, b, c y d de acuerdo a unas

reglas de secuencia (ver más adelante). Si la secuencia es $a > b > c > d$, y se visualiza la molécula (centro quiral) del lado opuesto del grupo de menor prioridad —d—, si los grupos restantes a, b, c, se encuentran dispuestos en el sentido horario, el prefijo es R, si ellos están en sentido no horario, el prefijo es S (Fig 9-10).

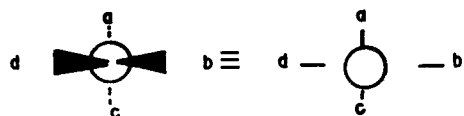
Es fácil ver con modelos que, en una fórmula de proyección de Fischer, si un átomo d (más baja secuencia) es colocado en el fondo, y si $a > b > c$ se encuentran en el sentido horario, el prefijo es R, si es contrario, S. Si una proyección dada de Fischer tiene un grupo diferente al de más baja secuencia en la parte inferior de la fórmula, esta se puede reorganizar intercambiando tres grupos de los cuatro, o intercambiando dos veces dos grupos (un simple intercambio invertirá la configuración del centro quiral).

Para obtener la secuencia de a, b, c, d las siguientes “reglas de secuencias” son usadas.

- 1 Átomos unidos al centro quiral son ordenados de acuerdo al número atómico, por ejemplo $\text{Br} > \text{Cl} > \text{C} > \text{H}$
- 2 Si los átomos unidos al centro quiral son iguales, entonces, para los átomos iguales solamente, uno va al siguiente átomo y si es necesario al siguiente y así sucesivamente.



Rotación de 180° en el plano de proyección



Rotación de 90° en el plano de proyección

Rotación de 180° fuera del plano de proyección

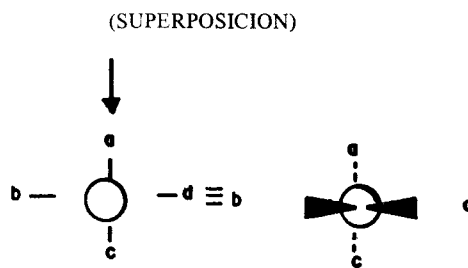
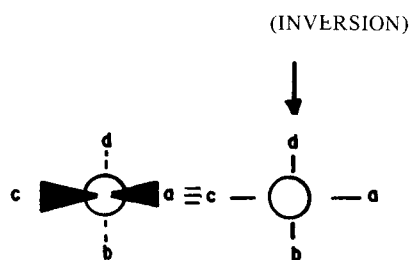


Fig. 9-9.

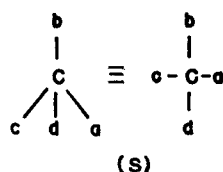
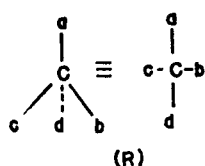
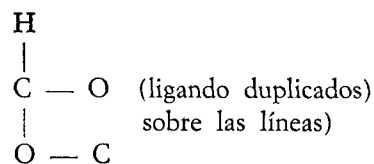


Fig. 9-10. Nomenclatura R y S

te. Así $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - > \text{CH}_3$ (porque $\text{C} > \text{H}$) y $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - > \text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ (por la misma razón). Si dos sustituyentes tienen átomos de la misma prioridad pero en número desigual, el sustituyente que tenga más átomos de mayor prioridad, tiene preferencia. (Un átomo de mayor prioridad da más preferencia que dos o tres de menor prioridad). Esto lleva a la siguiente secuencia $(\text{CH}_3)_3\text{C} - > (\text{CH}_3)_2\text{CH} - > \text{CH}_3 - \text{CH}_2$ y $\text{CH}(\text{OR})_2 > \text{CH}_2\text{OR}$.

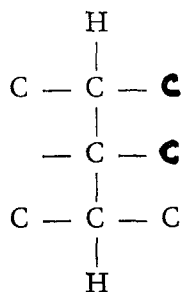
3. Átomos con enlaces múltiples son tratados duplicando (o, en el caso de triples enlaces, triplicando) los ligando a ambos extremos del enlace. Para átomos que tienen menos de cuatro ligando diferentes,

los enlaces no existentes son reemplazados por ligandos hipotéticos de número atómico cero. Según esta regla, CHO viene a ser:



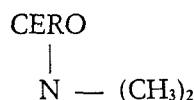
y tiene prioridad sobre el CH_2OH pero no sobre el $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$.

El ligando carbono en el C_6H_5 viene a ser:



y tiene prioridad sobre el $\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

El $\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$ tiene prioridad sobre el $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ el cual vendría a ser:



4. Cuando la sola diferencia es debido a sustituyentes isotópicos, el átomo de mayor número másico tiene prioridad (por ejemplo $\text{D} > \text{H}$). Cuando la única diferencia entre dos ligandos está en la configuración $\text{R} > \text{S}$ y $\text{seq cis} > \text{seq trans}$ (ver más adelante). Ver la aplicación de estas reglas en las figuras 2, 5 y 6.

Otros sistemas de nomenclatura configuracional, usan los prefijos D, L o α , β . La primera está relacionada con la estereoquímica de los azúcares y es relativa, o sea, relacionada con el gliceraldehído. (Fig. 9-11).

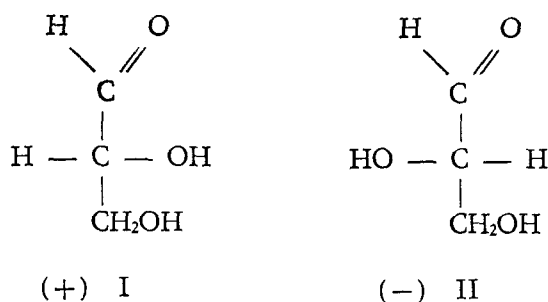


Fig. 9-11.

En efecto, siendo los azúcares aldehídos (aldosas) o cetonas (cetosas) polihidroxilados, Fisher estableció su estructura relacionándola con el gliceraldehído (que podría considerarse como el azúcar más sencillo). El, arbitrariamente dio la representación I al isómero dextrógiro y la II al levógiro (lo cual fue confirmado más tarde por análisis de Rayos X) y adoptó las letras D y L para relacionar la estructura de los azú-

cares de tal manera que si el centro quiral más alejado de la función (estando ésta en el tope) tiene el OH a la derecha, la configuración relativa es D y en caso contrario L. Es de hacer notar que no hay relación entre D y L y el signo de la rotación, o sea, puede ser D (-) o L (+).

El otro sistema de importancia es la estructura relacionada con el ciclo pentano perhidrofenantreno (Fig. 9-12).

Los anillos son, generalmente, alifáticos. Las líneas verticales unidas a las posiciones 10 y 13 representan grupos metilos angulares. (Fig. 9-13).

La estereoquímica es indicada por líneas sólidas (enlaces β , proyectados hacia afuera del plano del papel) y líneas punteadas (enlaces α , proyectados por debajo del plano del papel). (Fig. 9-14).

En esta figura - H_y - OH en las posiciones 5 y 6 son *cis* entre sí pero *trans* al - OH de la posición 3 y al grupo metil angular de la posición 10. Fusión de los anillos es *cis* o *trans*, incrementando de este modo las complicaciones de la estereoquímica. (Fig. 9-15).

D. NUMERO DE ESTEREOISOMEROS. FORMA MESO. ATOMOS PSEUDOASIMETRICOS (PSEUDO-QUIRALES)

Ya que un átomo quiral tiene dos posibles arreglos —configuraciones—, por cada átomo quiral en una molécula el número de estereoisómeros es *normalmente* el doble. Así, si hay n átomos quirales, el número de estereoisómeros sería 2^n . Ya que por cada arreglo configuracional normalmente existirá un enantiómero (imagen especular), los 2^n estereoisómeros se agrupan en 2^{n-1} pares de enantiómeros, los cuales a su vez guardan una relación diastereoisomérica entre sí. Sin embargo, existen “*casos degenerados*” donde algunos de los isómeros predichos es igual a otro y el número de isómeros es menor que lo que la fórmula predice. En efecto, para que n átomos quirales den 2^n estereoisómeros, es condición esencial que la molécula sea quiral. De ser la molécula aquiral

$n - 2$

el número de isómeros será $2^{n-1} + 2$ — si

2

si n es par y 2^{n-1} si n es impar. Esto sucederá

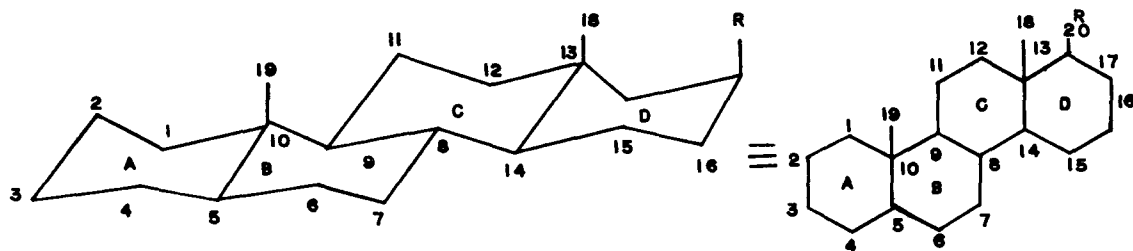


Fig. 9-12. Núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno

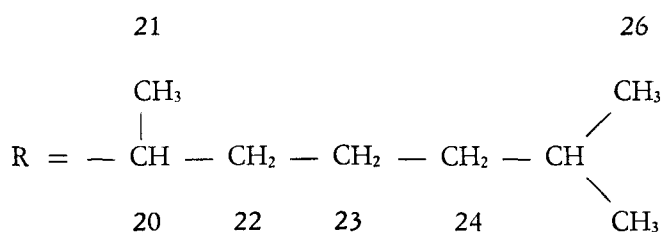


Fig. 9-13. Cadena del colesterol.

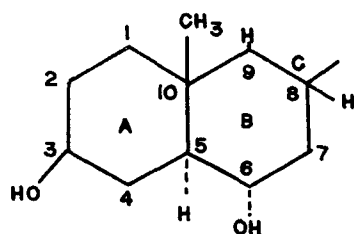


Fig. 9-14.

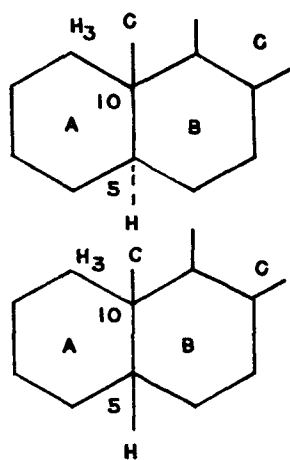
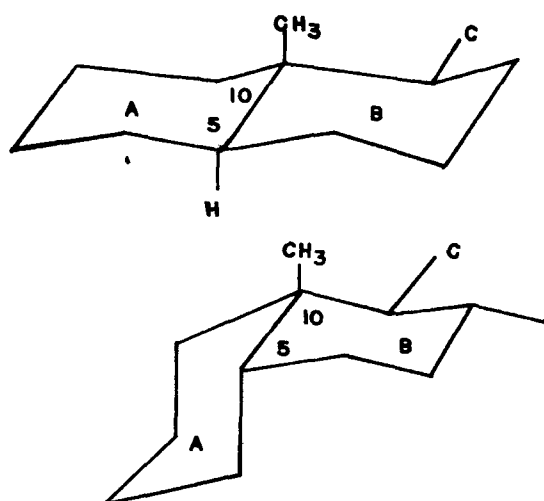


Fig. 9-15.

Fusión-Trans

Fusión-Cis



cuando dos o más de los centros quirales en la molécula son iguales, como por ejemplo en los ácidos tartáricos (Fig. 9-4) o el 1,2-dimetilciclo pentano. (Fig. 9-6).

Los ácidos tartáricos tienen dos centros quirales (CHOHCOOH) los cuales son iguales (tienen los mismos sustituyentes); el número

total de isómeros es tres ($2^{2-1} + 2 \frac{2-2}{2} = 2^1 + 1 = 3$): la forma (+), la (-) y la del estereoisómero inactivo. La modificación racémica o el par *d,l* o (+), (-) que es una mezcla,

no es contada separadamente. El estereoisómero inactivo es llamado "forma *meso*", tal como mesotartárico y *meso* -1,2-dimetilciclo pentano (alternativamente llamado *cis* -1,2-dimetilciclo pentano). Es de notar que el término *meso* no se aplica a aquel grupo de estereoisómeros el cual no contiene formas ópticamente activas, como en el 1,2-dicloroetilenos. (Fig. 9-6).

En ciertas moléculas se encuentran átomos los cuales, a través de un cambio en la configuración, dan lugar, no a un par de enantiómeros, sino a un par de diastereoisómeros. Tales átomos son llamados "pseudoasimétricos". Ellos

se caracterizan por el hecho de que de sus cuatro ligandos, dos son distintos (pero aquirales) y los otros son enantioméricos, como lo expresa la fórmula $CXYZ_RZ_S$.

Los ácidos trihidroxiglutaricos mostrados en la Figura 9-16, constituyen un grupo en el cual ocurre pseudoasimetría. En los primeros dos isómeros, el átomo de carbón central (Nº 3) es claramente aquiral (a pesar del hecho que la molécula es quiral), ya que los grupos unidos ($-CHOHCOOH$) son idénticos en cada uno de los isómeros.

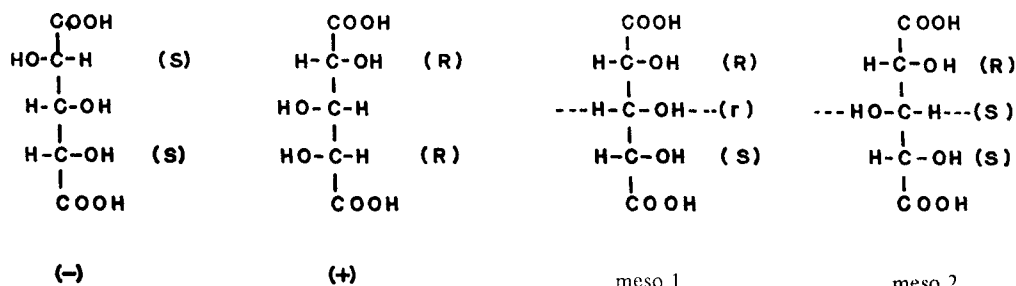
Aquí, cambiando el arreglo del carbón Nº 3 deja la molécula inalterada (el nuevo arreglo lo puede ser convertido en el original rotando la molécula 180° en el plano del papel), según la Fig. 9-17.

En los dos estereoisómeros remanentes (los cuales son aquirales, formas *meso*) sin embargo, el átomo de carbón Nº 3 llena las condiciones para ser pseudoasimétricos: un cambio en su configuración cambia un diastereoisómero aquiral (*meso* - 1) en el otro (*meso* - 2). Los símbolos configuracionales de los átomos pseudoasimétricos son *r* y *s* (en lugar de R y S); en otros respectos, los símbolos configuracionales corresponden a las reglas dadas anteriormente.

En moléculas del tipo $AB_xC - CAB_y$ en la cual los dos centros quirales son diferentes, hay, de seguro, dos pares diastereoméricos de enantiómeros (Fig. 9-7). Uno de estos tiene una semejanza formal a los isómeros activos en la correspondiente molécula $AB_x - AB_x$ y el otro tiene una semejanza formal al isómero *meso*. El primer par es llamado "*treo*" y el último "*eritro*".

Este tipo de nomenclatura común y corta es útil porque pares de isómeros *treo* y *eritro* son a menudo usados en estereoquímica. Los nombres son derivados de los nombres de los azúcares de cuatro carbonos *treosa* y *eritrosa*, $CH_2OH - CHOH - CHOH - CHO$ teniendo los apropiados arreglos; en efecto, mucho de lo que primeramente interesó en estereoquímica se derivó de la química de los azúcares, muchos de los cuales corresponden a la fórmula general $CH_2OH(CHOH)_nCHO$ y tienen *n* centros quirales.

Puede definirse al diastereoisómero *eritro* como aquel en el cual al menos dos grupos de sustituyentes idénticos o similares en átomos de carbonos adyacentes, están lado a lado en una de sus tres conformaciones *eclipse*. En caso contrario será *treo*. (Fig. 9-18).



Enantiómeros

Fig. 9-16.

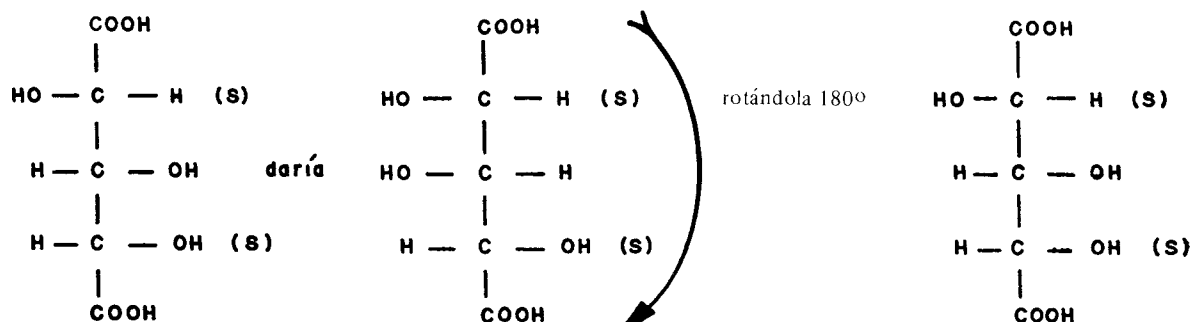


Fig. 9-17.

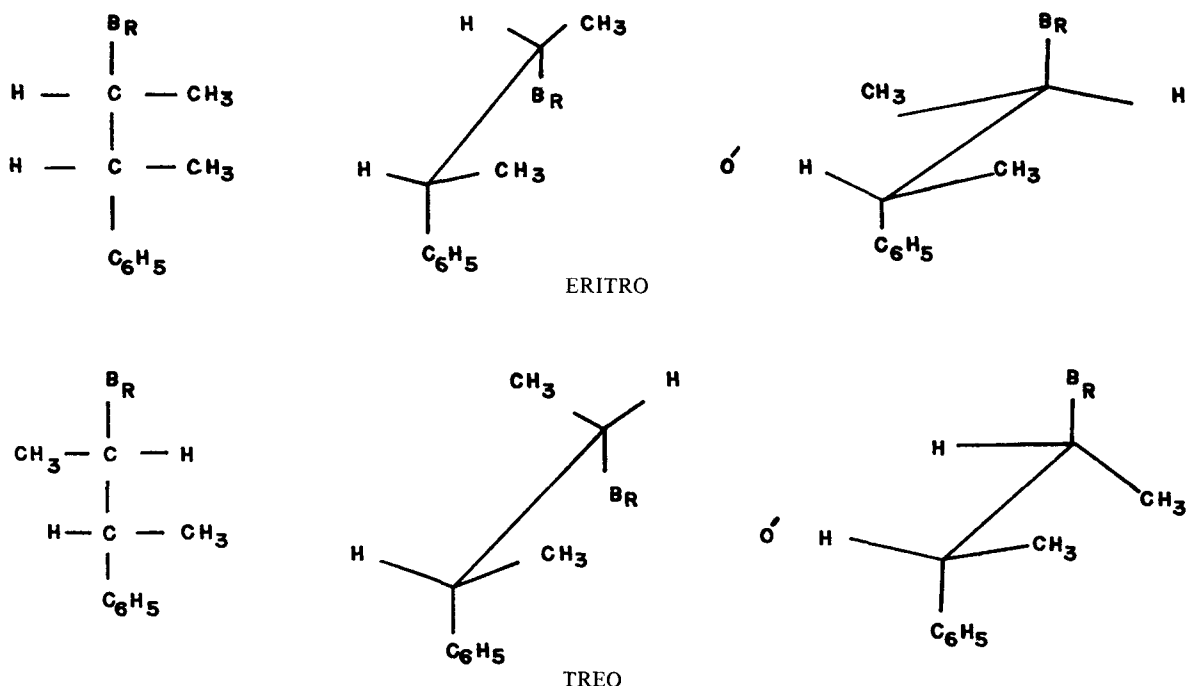


Fig. 9-18.

E. MODIFICACION RACÉMICA. RESOLUCION

Una "modificación racémica" ha sido siempre definida como un *montaje* de cantidades iguales de moléculas enantioméricas, es decir, moléculas dextrógiras (+) y levógiras (−) de la misma sustancia. La modificación racémica existe solamente en escala *macro*, no al nivel molecular; moléculas individuales si son quirales, son o levógiras o dextrógiras pero no ambas a la vez. Dependiendo de su fase de conducta, modificaciones racémicas se subdividen en "*mezclas racémicas*", "*compuestos racémicos*" (también llamados "*racematos*") o "*soluciones racémicas*". Ninguno de estos términos podrían ser usados como sinónimos de "*modificación racémica*". Puede notarse que una "*modificación racémica*" (o forma racémica) con igual número de los dos tipos de moléculas, corresponde a un estado más desordenado que un enantiómero puro (un simple tipo de moléculas); hay entonces un incremento de entropía cuando se pasa de cualquiera de los enantiómeros a la modificación racémica. Este proceso llamado "*racemización*", es así termodinámicamente favorable y puede ser llevado a cabo de varias maneras (por ejemplo: por calor, o

por tratamiento con ácido, base, catalizadores metálicos) que no puede infortunadamente, ser tratado tan a la ligera como aquí, cuando la racemización de un enantiómero dado depende de la estructura y comportamiento químico de la sustancia. Hay que enfatizar, sin embargo, qué síntesis (en ausencia de reactivos quirales) de compuestos quirales, de precursores aquirales siempre conduce a "modificaciones racémicas". Se ilustra esto en la Figura 9-19 para las dos maneras más generales de crear centros quirales: por sustitución o por adición. El ejemplo por sustitución es la síntesis del ácido 2-bromopropánico por brominación del ácido propanoico; ya que cualquiera de los dos átomos de hidrógeno del ácido propánico son, igualmente, fácilmente reemplazados por bromo, los dos enantiómeros del ácido 2-bromopropánico deben necesariamente ser formados en cantidades iguales y una modificación racémica resulta.

Similarmente en la reacción del cianuro de hidrógeno con el acetaldehído para dar lactonitrilo, los dos lados del doble enlace $C=O$ son igualmente fácilmente accesibles por el cianuro y de nuevo, cantidades iguales de los dos enantiómeros se forman.

Ya que síntesis ordinarias conducen a modificaciones racémicas dos cuestiones surgen de in-

mediato ¿cómo puede un enantiómero ser obtenido puro en el laboratorio? y ¿por qué es que muchas sustancias se encuentran en la naturaleza tales como los ácidos lácticos, (+) ácido tartárico, azúcar como glucosa, alcaloides como quinina, esteroides como colesterol, vitaminas como ácido ascórbico, polipéptidos y proteínas como insulina, ácidos nucleicos como el DNA, antibióticos como la penicilina y muchos otros, como un simple enantiómero puro? (pocas sustancias tales como los ácidos lácticos, ocurren actualmente como cualquiera de los dos enantiómeros, pero son encontrados en diferentes lugares y normalmente no ocurren juntos como una modificación racémica)

Para obtener un enantiómero puro en el laboratorio varios métodos son disponibles, pero todos ellos, excepto el primero, requieren el disponer de otro enantiómero puro de una *fente natural*

El primer método es el método de separar enantiómeros por separación mecánica de cristales enantiomorfos, como es la resolución del ácido tartárico, originalmente efectuada por Pasteur (por “*resolución*” racémica) Este método es el único que no requiere la disponibilidad de otra sustancia quiral (ver más adelante) pero, lamentablemente es método muy tedioso y solamente en mezclas racémicas, pero no en compuestos racémicos y soluciones sólidas los enantiómeros cristalizan separadamente

2º) Resolución por vía de sales diastereoisoméricas; requiere varios pasos El compuesto a ser resuelto es convertido primero, por un proceso químico apropiado, en un ácido o una base (generalmente él es un ácido o una base, siendo esta primera etapa innecesaria) Supóngase que el compuesto a ser resuelto es un ácido (+) -A, él es entonces combinado en solución con una base ópticamente activa, sea (-) -B, usualmente —pero no necesariamente de fuente natural— por ejemplo brucina Dos sales se forman, (+) -A (-) -B y (-) -A (-) -B Ya que las dos sales son diastereoisoméricas, ellas tendrán diferente conducta física, por ejemplo, ellas se diferencian en solubilidades y una cristalizará con preferencia a la otra La sal menos soluble, sea el (+) -A (-) -B es entonces colectada, recristalizada y finalmente descompuesto con un ácido fuerte, para dar el enantiómero puro (+) -A (El “agente resolvente” (-) B

puede ser recuperado y usado de nuevo) La sal más soluble (-) -A (-) B puede ser también recristalizada, algunas veces hasta obtener la pura, pero raras veces esto se logra, así que el enantiómero (-) A que se obtiene es impuro (la impureza naturalmente es el (+) A) Este enantiómero se purifica mejor convirtiendo en otra sal menos soluble, por ejemplo (-) A (+) B si (+) B es disponible o en (-) A (-) C siendo C otra base ópticamente activa que es entonces cristalizada para purificarla y finalmente descompuesta para dar puro (-) A

3º) En el método enzimático varias vías de acceso son posibles Se basan generalmente en el hecho de que los sistemas de enzimas de los organismos vivientes son afines con aquel enantiómero que ocurre en forma natural Por ejemplo “Pasteur descubrió un moho, el *penicillium glaucum*, el cual puede metabolizar —y así destruir— el ácido (+) tartárico que ocurre naturalmente pero no al ácido (-), que no ocurre naturalmente Cuando se sintetiza el ácido (+) tartárico, es inoculado con este moho, las (+) moléculas son metabolizadas y destruidas y las (-) moléculas permanecen Aislamiento del ácido tartárico residual de la mezcla de fermentación da el ácido (-) tartárico puro

En otra versión del proceso, uno de los dos enantiómeros en vez de ser destruido es químicamente transformado Por ejemplo en la resolución de (+) aminoácidos sintéticos para dar aminoácidos activos (los cuales son las “*piedras fundamentales*” de las proteínas) el aminoácido racémico es primero acetilado para dar un ácido acetilamino racémico Este es hidrolizado en presencia de la enzima acilasa aislada del riñón del cerdo La hidrólisis enzimática afecta solamente los derivados acetilados de los aminoácidos naturales (generalmente S) los cuales son así obtenidos en estado libre, rápidamente son aislados del residual acetil derivado de los ácidos (R) Los aminoácidos acetilados (R) se obtienen por métodos químicos ordinarios (por ej hidrolizándolos en presencia de ácido clorhídrico)

Los métodos anteriores son los más usados para “resolver” Otros métodos son por cromatografía, cristalización de solventes ópticamente activos, transformaciones asimétricas o síntesis asimétricas en condiciones diferentes a las en

zimáticas, pero son principalmente de interés teórico.

Uno de los aspectos interesantes de la resolución, es que generalmente envuelve una propagación en vez de una creación de disimetría. Si bien es cierto, que disponiendo del tiempo necesario, una relativa poca cantidad de un agente "resolvente" (por ejemplo una base ópticamente activa) o de una enzima, puede servir para resolver cantidades relativamente grandes de material racémico. Hay que resaltar que el origen final del material disimétrico es la naturaleza.

F. GRUPOS ENANTIOTOPICOS Y DIASTEREOTOPICOS

Cuando dos átomos o grupos de una molécula pueden ser superpuestos por una rotación de

En contraste, hay átomos o grupos que *parecen* ser iguales pero no se superponen por un proceso de rotación. Los dos hidrógenos en el grupo CH₂ en el ácido propiónico (Fig. 9-19) son de este tipo. Puede notarse que el reemplazo de uno u otro de estos hidrógenos por bromo no da lugar a la misma molécula pero más bien a moléculas que son imágenes especulares (la forma R y S del ácido 2-bromopropiónico). Fácilmente se ve que los dos hidrógenos en el ácido propanoico no son equivalentes pero más bien, tienen una relación de imágenes especulares entre sí, como los átomos de bromo en las formas R y S del ácido 2-bromopropiónico. En el último caso, hay dos diferentes moléculas las cuales son llamadas enantioméricas. En el ácido propanoico, la relación de imagen especular es entre átomos dentro de la misma molécula; ya que estos átomos difieren en sitio

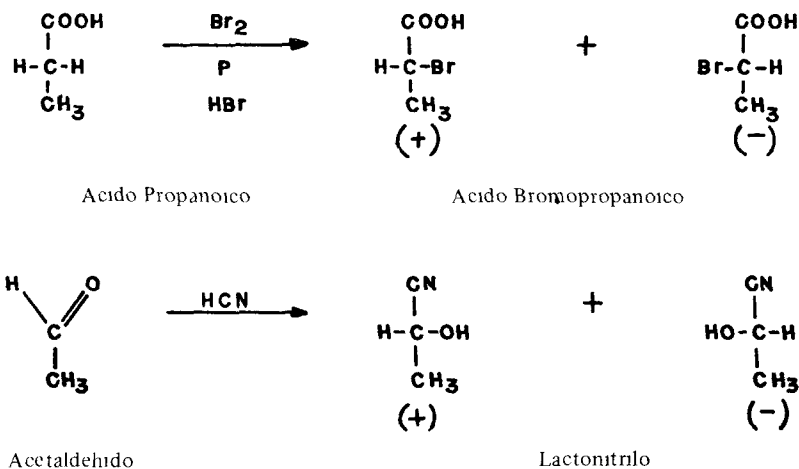


Fig. 9-19.

la molécula de tal manera que el nuevo arreglo no es diferente del anterior, los grupos son considerados equivalentes. Un ejemplo es suministrado por los átomos de hidrógeno en el diclorometano, CH₂Cl₂. Lo establecido anteriormente implica que las moléculas tienen ejes de simetría, lo cual es condición necesaria y suficiente para la existencia de átomos o grupos equivalentes. Reemplazo de uno o de los dos —o más— grupos equivalentes por un nuevo grupo o átomo, da una nueva molécula simple; así, reemplazo de cualquier hidrógeno en el CH₂Cl₂ por bromo da el mismo diclorobromometano, CHBrCl₂.

(del griego *Topos* = Lugar) ellos son llamados "enantiotópicos", cuya más importante propiedad es que ellos tienen diferente conducta en un "medio ambiente" disimétrico, por ejemplo, en presencia de una enzima.

Grupos o átomos cuyo reemplazo da lugar a diastereoisómeros no son ni equivalentes ni imágenes especulares; ellos son verdaderamente distintos en cualquier "medio ambiente", quiral o aquiral. Tales grupos son llamados "diastereotópicos". Un ejemplo es dado por los hidrógenos metilénicos en el 2-Butanol. (Fig. 9-20).

En la Fig. 9-7, última línea (2ª y 3ª fórmulas), el reemplazo de uno u otro hidrógeno en

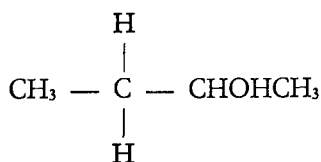


Fig. 9-20.

un enantiómero dado del 2-butanol da lugar a diastereoméricos 3-bromo-2-butanol, los cuales, siendo diferente su contenido de energía, son formados en proporción desigual. Así, átomos de hidrógeno diastereotópicos, en adición, dan lugar a productos diastereoméricos, siendo desigualmente reactivos aun hacia reactivos aquirales. En efecto, ellos tienen diferente "medio ambiente" químico no como los enantiotópicos que es un "medio ambiente" imagen especular, y ellos son distintos física y químicamente. Por ejemplo, en espectroscopía de resonancia magnética nuclear, los dos hidrógenos pueden ser diferenciados por sus distintas señales de resonancia. (Ver Cap. 25).

G. CONFIGURACION

Se entiende por configuración de una molécula el arreglo espacial de átomos o grupos unidos a uno o más centros quirales de la molécula. Así el ácido láctico puede existir en las configuraciones R y S mostrados en la Fig. 9-8. La pregunta es: ¿Cuál de los dos ácidos lácticos conocidos experimentalmente, el isómero dextrorrotatorio y el levorrotatorio, se corresponde con un determinado arreglo espacial de los grupos?; en otras palabras: ¿Es la configuración del ácido (+) láctico, R o S? La pregunta no era respondida hasta 1951 cuando Bijvoet, Peederman y Van Bommel por una técnica especial llamada fluorescencia de rayos X (no la difracción ordinaria de rayos X, la cual es incapaz de distinguir imágenes especulares) encontraron que el ácido (+) -tartárico tenía la configuración mostrada en la Figura 9-4, es decir, R, R. La configuración de otros compuestos ha sido determinada relacionándolos directa o indirectamente con el ácido (+) tartárico usando el principio del *mínimo cambio estructural*. Así la configuración del ácido (-) -láctico (Fig. 9-8), ha sido determinada por reemplazo químico de uno de los grupos CHOHCOOH en el ácido (+) tartárico por un CH_3 - lo cual requiere varias operaciones quí-

micas. Ya que el ácido (+) tartárico en esta transformación es convertido al ácido (-) láctico, la configuración de este último es como se muestra en la Fig. 9-8, es decir, R. La coincidencia de los símbolos configuracionales del ácido (+) tartárico y ácido (-) láctico, ambos R, es accidental y ninguna significación debe atribuirse a ello; solamente se conoce que reacciones que no involucren rompimiento de enlaces de carbón o átomo quiral, mantiene la misma configuración relativa en el producto que en el reactante, sin que ello mantenga la misma actividad óptica, ni el mismo signo, ni la misma configuración absoluta R ó S.

Otro método de determinar configuraciones han sido desarrollados basados en la medida de la dispersión óptica rotatoria.

H. CONFORMACION ANÁLISIS CONFORMACIONAL

Una molécula tal como etano (Fig. 9-21) puede, en principio, existir en infinito número de arreglos, diferenciándose por las posiciones de los átomos de hidrógeno en C_1 relativa a aquellas C_2 . Estos arreglos, llamados "*conformaciones*", son interconvertidos por rotación alrededor del enlace simple C - C.

Hasta 1930 se creía que la rotación alrededor de enlaces simples era esencialmente libre —es decir inmensamente rápida— de tal manera que arreglos individuales del tipo mostrado en la Fig. 9-21 no podían ser detectados. Sin embargo, evidencias mostraban que este punto de vista era erróneo y en 1936, Pitzer mostraba que evidencias experimentales y propiedades termodinámicamente calculadas del etano sólo podían explicarse si se asumía una barrera de aproximadamente 3 Kcal/mol a la rotación alrededor del enlace carbón - carbón. Investigaciones subsiguientes mostraban que la máxima energía ocurría cuando los hidrógenos en diferentes átomos de carbón están lo más cerca posible (conformación eclipse) y la mínima correspondía a la máxima distancia entre los hidrógenos (conformación escalonada, Fig. 9-21). Podría suponerse que la preferencia por la conformación escalonada resulta de una interacción espacial o estérica de los átomos de hidrógeno —impedimento estérico— pero cálculos demuestran que no es así; el tamaño de los átomos de hidrógeno es insuficiente para producir interferencia es-

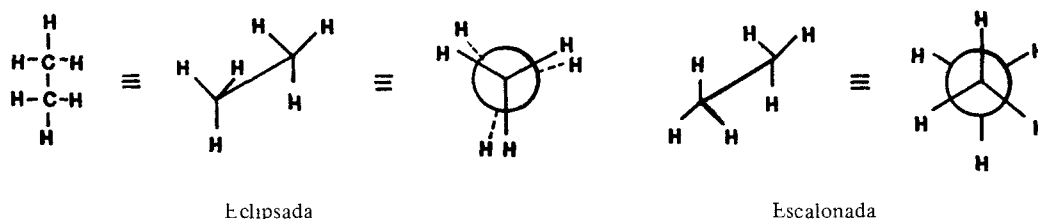


Fig. 9-21. Conformaciones.

térica de más de 0,3 Kcal/mol en la posición eclipse. El resto de la energía de barrera debe tener otro origen; indicaciones muestran que esto es debido a una corta cantidad de repulsión mecánica de los electrones en los enlaces (radios de Vander Waals).

Como resultado de la "barrera", muchas moléculas del etano tienen o están muy cerca de la conformación escalonada a temperatura ambiente; habrá una ligera oscilación torsional —"liberación"— de las moléculas de una parte a otra de esta energía mínima. En una molécula tal como el 1,2-dibromoetano (Fig. 9-22) la situación conformacional es más complicada; habrá ahora tres energías mínimas (dos de ellas

conformaciones eclipses; la conformación eclipse Br - Br es la de más alta energía ya que envuelve ambas repulsiones estéricas y dipolares de los bromos. (Fig. 9-22).

De las mínimas, la menor es a 180° correspondiente a la llamada forma "*anti*" o "*antiperiplana*" (del griego *anti* = opuesto, contrario y *periplana* que significa en el mismo plano) lo cual es debido a que las interacciones estéricas y dipolares son mínimas.

Las mínimas a 60° y 300° son llamadas "*oblicua*" o "*inclinada*" y son de mayor energía debido a la residual interacción estérica y dipolar entre los átomos de bromo. Lógicamente que la mayoría de las moléculas en un momento

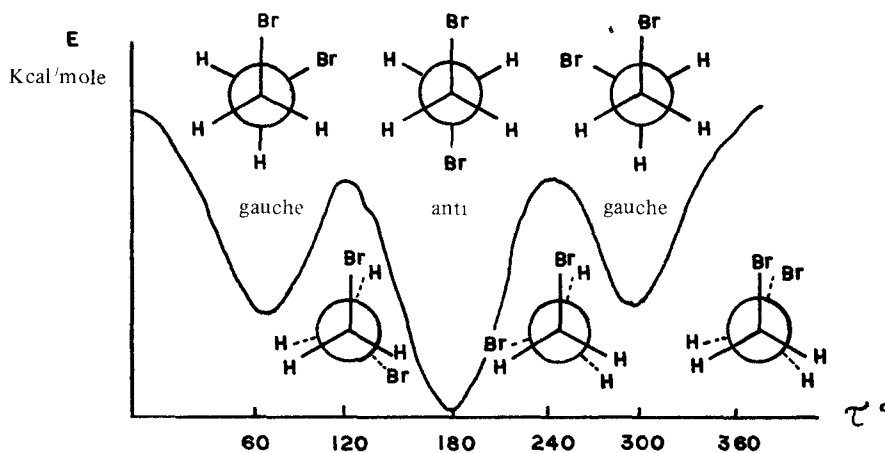


Fig. 9-22. Conformaciones y energías del 1,2-dibromoetano.

corresponden a conformaciones enantioméricas y son de igual energía; la tercera es diferente) y tres máximas (dos iguales y la tercera diferente).

El eje horizontal (abscisa) mide el llamado ángulo torsional (tau) t , definido en este caso como el ángulo entre los planos Br - C₁ - C₂ y C₁ - C₂ - Br. El eje vertical —ordenada— mide energía. Máxima energía ocurre a 0° y 120° (con repetición a 240° y 360°) correspondientes a las

dado, estarán en la conformación *anti* —la cual tiene cero de momento dipolar— porque los enlaces C - Br, son antiparalelos; pero un número suficiente estará en la conformación inclinada —la cual tiene un momento dipolar— para impartir un momento dipolar al 1,2-dibromoetano. En la fase gas, la diferencia en energía entre las formas *inclinada* y *anti* de 1,2-dibromoetano es alrededor de 1,4 Kcal/mol; tomando en cuenta la distribución de Boltzmann de

las moléculas de niveles de energía desiguales, como también el hecho de que la conformación *inclinada* tiene una ventaja estadística de 2 (hay dos formas *inclinadas* imágenes especulares, pero solo una forma *anti*), esto lleva a una distribución, a temperatura ambiente, de alrededor de 85% de las moléculas en la conformación *anti* y 15% en la *inclinada*. En fase líquida la constante dieléctrica es mayor y entonces —por la Ley de Coulomb— la repulsión de los dipolos eléctricos es menor; entonces la conformación *inclinada* excede a la *anti* por sólo 0,7 Kcal/mol en la fase líquida y alrededor de una molécula de cada tres será *inclinada* en fase líquida —33,33%. El momento dipolar del 1,2-dibromoetano puede ser calculado de la distribución conformacional y viceversa.

Claramente nuestro conocimiento de la arquitectura molecular del 1,2-dibromoetano no es completa hasta que se conozca su conformación —distribución de las varias conformaciones a una temperatura dada— o estructura, es decir, arquitectura molecular, entonces comprende conformación (arreglo rotacional alrededor de enlaces simples) como también configuración y constitución. Solamente con moléculas muy simples, como el metano, CH_4 , puede solamente la constitución definir completa e inequívocamente la estructura. En casos un poco más complejos, como el clorobromoyodometano, CHClBrI , la estructura no está completamente definida hasta que la configuración, como también la constitución, sea conocida.

En el caso del 1,2-dibromoetano, conformación como también constitución, deben ser conocidas antes de establecer la estructura. Finalmente y más generalmente, en compuestos tales como el 2,3-dibromobutano, $\text{CH}_3\text{CHBrCHBrCH}_3$ el cual existe como *meso* y (+) y (–) estereoisómeros, uno debe conocer constitución, configuración y conformación de la estructura.

Por “análisis conformacional” se entiende un análisis de las propiedades físicas y químicas de un compuesto en término de su conformación preferida (o en término de su distribución conformacional, si hay más de una conformación preferida como en $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$). A menudo es posible deducir conformaciones —o distribución conformacional— de unas pocas propiedades físicas o químicas y luego usar los conocimientos así obtenidos para predecir otras (tales

predicciones, de seguro, es el principal objeto del estudio estructural).

Consideraciones conformacionales son de particular importancia en anillos de seis miembros saturados o casi saturados cuyas propiedades dependen fuertemente del hecho que los anillos tienen forma silla.

III. ESTEREOQUIMICA DE LOS COMPUESTOS CARBONADOS

A. COMPUESTOS SATURADOS

Establecido de que solamente existe una molécula simple del tipo Caabb , CH_2Cl_2 , se estableció que el carbón además de ser tetravalente, era tetraédrico ya que este último arreglo era compatible con la existencia de una sola molécula Caabb , llegándose a establecer que el ángulo de valencia era de $109^\circ 28''$ —ángulo del tetraedro regular—. Hoy en día se sabe que el valor de ese ángulo solamente es cuando el carbón se une a cuatro átomos o grupos iguales, CH_4 o CCl_4 , no así en la molécula CH_2Cl_2 (o sea, hablando en términos de hibridación, en el caso de que el carbón tetravalente translape sus enlaces a cuatro grupos o elementos iguales la orbital híbrida es equivalente; en caso contrario, no equivalente). Por ejemplo, en CH_2Cl_2 , los ángulos difieren del valor $109^\circ 28'$ —ángulo del tetraedro regular. Así: $\angle \text{Cl} - \text{C} - \text{Cl}$, 111.8° ; $\angle \text{H} - \text{C} - \text{H}$, 112.0° ; $\angle \text{H} - \text{C} - \text{Cl}$, 108.3° . Las distancias de enlaces $\text{C} - \text{H}$ son, de seguro, no iguales también: $\text{C} - \text{Cl}$, $1.77\text{\AA}$; $\text{C} - \text{H}$, $1.07\text{\AA}$ y el modelo se desvía apreciablemente del tetraedro regular.

B. OLEFINAS

Olefinas del tipo $\text{Cab} = \text{Cab}$ existen como estereoisómeros. (Fig. 9-6). La condición necesaria y suficiente para este tipo de isomerismo es que $a \neq b$. Ya que todos los átomos en $\text{Cab} = \text{Cab}$ están ordinariamente en un plano, este plano es necesariamente uno de simetría (a no ser que a ó b sean de por sí grupos quirales) y las olefinas por lo tanto no presentan enantiomerismo, pero los isómeros *cis* (latín *cis* = en este lado) y *trans* (latín *trans* = a través) son diastereoisómeros, a veces llamados “isómeros geométricos”.

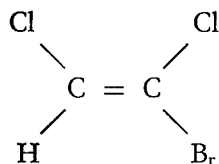
Nada más que dos isómeros, son posibles en

la más general estructura $Cab = Cab$, pero cuando hay n no acumulados dobles enlaces (véase más adelante), el número de diastereoisómeros será 2^n , excepto en casos como el $CH_3 = CHCH = CHCH_3$ donde, debido a ser los sustituyentes idénticos en los dobles enlaces, el número de estereoisómeros es menor. En este último caso si n es igual al número de dobles enlaces, y si n es par, el número de diastereoisómeros será $2^{n-1} + 2 \frac{n-2}{2}$; si n es impar,

$$2^{n-1} + 2 \frac{n-1}{2}. \text{ Así en el caso del 2,4-hexa-}$$

dieno —estructura anterior— hay 3 diastereoisómeros ($n = 2$): *cis-cis*, *cis-trans* y *trans-trans*; la cuarta posibilidad, *trans-cis* es idéntica al isómero *cis-trans*.

Un sistema general de nomenclatura ha sido recientemente desarrollado para olefinas del tipo $abC = Ccd$. Se apoya en las mismas reglas de secuencia —prioridad— vistas para los enantiómeros: si $a > b$ y $c > d$ ($>$: mayor prioridad) y si a y c son *cis* entre sí, la configuración se dice que es *seq-cis* = secuencia *cis* y el símbolo Z del (alemán *zusammen* = juntos) es colocado delante del nombre del compuesto. Contrariamente, si a y c , los grupos de mayor prioridad, están de cada lado, o sea *trans* entre sí, la configuración se *seqtrans* y el símbolo es E (del alemán *entgegen* = a través). Podrá notarse que en pocos casos, tales como



seq-cis y *seq-trans* no se corresponden con la clasificación *cis* y *trans*; el *cis*-1,2-dicloro-1-bromoetileno —el mostrado— debe ser designado *seq-trans* ($Cl > H$) en el izquierdo, $Br > Cl$ en el derecho, Br y Cl son *trans*; su nombre alternativo es (E)-1,2-Dicloro-1-bromoetileno.

Los isómeros *cis-trans* difieren marcadamente en sus propiedades físicas. Por ejemplo, el momento dipolar del *trans*-1,2-Dicloroetileno, $HCIC = CHCl$ es cero; el del *cis* es 1,89 D. En los puntos de fusión (mayor el del *trans*); punto de ebullición, índice de refracción y den-

sidad (mayor para el isómero de mayor momento dipolar) y acidez, etc. Sus propiedades químicas son semejantes.

La designación de conformación *S-cis*, significa que los dobles enlaces permanecen en un plano del mismo lado (*cis*) del enlace simple que los une. Lo opuesto y usualmente más estable conformación es llamada *S-trans* (Fig. 9-23) muy importante para la stereoquímica de la Reacción de Diels-Aldler y la estabilidad de las cicloolefinas.

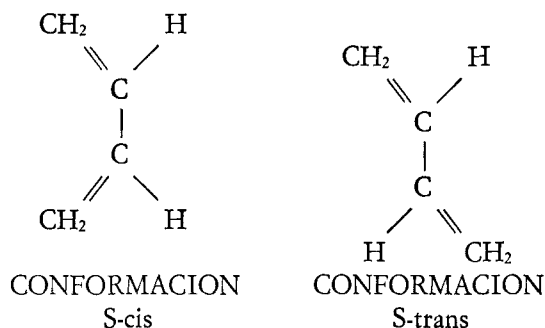


Fig. 9-23.

C. ALENOS Y CUMULENOS

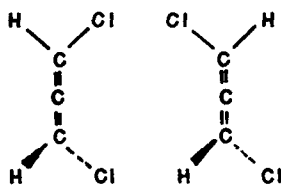
Al observar un modelo molecular de un aleno (1,2-dieno) del tipo $HXC = C = CHX$, muestra que los planos de los sustituyentes de los extremos están en ángulo recto entre sí. (Fig. 9-24). Esto trae como consecuencia que alenos de este tipo están desprovistos de un plano de simetría, es decir, ellos son quirales y pueden en principio, ser resueltos en isómeros ópticos —enantiómeros—.

Alenos no contienen un centro quiral pero proveen un ejemplo de otra fuente diferente de quiralidad, el llamado “eje quiral”, en este caso el eje $C = C = C$.

Cuando hay un doble enlace adicional, como en $abC = C = C = Cab$, los grupos a y b estarán de nuevo en plano de la molécula y exhiben isomería *cis-trans* en vez de enantiomerismo. En general, un número impar de dobles enlaces acumulados dará isomerismo *cis-trans* y un número par, enantiomerismo.

D. ACETILENOS

Un modelo de un acetileno $R_1C \equiv CR_2$ muestra que la molécula es lineal. Debido a la linealidad de los acetilenos, ellos no muestran ca-



1,3 - Dicloroaleno
enantiómeros



cis-trans isómeros de 1,4 - difenil 1-1,4 -
di - (m-nitrofenil) butatrieno

Fig. 9-24.

racterísticas estereoquímicas en su estructura, a no ser que exista en los grupos unidos R_1 y R_2 .

E. CICLOALCANOS. TENSION

Cuando los dos extremos de una cadena hidrocarbonada se juntan en un anillo, un hidrocarburo ciclado o cicloalcano resulta (en forma más general un ciclo alifático). Existen tres importantes diferencias entre cicloalcanos y alcanos de cadena abierta. Primero en los cicloalcanos más pequeños hay una considerable desviación del ángulo de enlace C - C - C del valor normal tetraedro, $109^\circ 28'$. Por ejemplo, en el ciclobutano, C_4H_8 , una molécula cuadrada, el ángulo es de 90° (Tensión de Baeyer).

Una segunda diferencia es que los segmentos de cadena en los alcanos están siempre escalonados y usualmente en conformación *anti* mientras que los cicloalcanos, por necesidad, tienen algunos segmentos en la conformación *inclinada* y aun en la conformación *cis* (eclipse) de modo que el anillo pueda ser cerrado. Ciclopentano es un ejemplo: la medida de la tensión en esta molécula es $7935 - 5.157,4 = 6,5$ Kcal/mol ó 1,3 Kcal por grupo metileno. Aunque esto es considerablemente menor que la tensión en ciclopropano y que en el ciclobutano, esto es al principio sorprendente, ya que sería de esperar que ciclopentano no tuviera ninguna tensión ya que el ángulo en un pentano regular 108° es muy cercano al del tetraedro $109^\circ 28'$ y la tensión angular es despre-

ciable. (La tensión angular es aproximadamente igual a $0,017 \Delta \theta^2$ Kcal/mol, donde $\Delta \theta$ es la desviación —en grados— del ángulo de valencia normal). Así la es solamente 0,07 Kcal por ángulo de enlace para una desviación de 2° ; 1,7 Kcal por 10° ; 6,8 Kcal por 20° . Sin embargo, en la forma pentagonal planaria de ciclopentano, consideraciones del modelo indican que todos los enlaces C - C y C - H son eclipses y como resultado una gran “tensión angular” está involucrada.

Si el ciclopentano fuera una molécula pentagonal planaria, esta tensión aumentaría de 10-15 Kcal/mol. Sin embargo el ciclopentano es una molécula plegada; de este modo evita mucha tensión de eclipsamiento; aunque alguna tensión angular se crea, la tensión total (tensión angular más tensión torsional) es reducida a 6.5 Kcal/mol.

En el cicloheptano la situación es similar que en el ciclopentano. En aquel sin embargo, no hay tensión, debido a la perfecta forma silla escalonada de la molécula del ciclohexano, y el modelo da que todos sus ángulos enlaces tienen el valor del tetraedro regular y todos sus hidrógenos están perfectamente escalonados. (La situación real es la siguiente: el ángulo del enlace C - C - C es un poco mayor, 112° , y el ángulo H - C - H algo menor, 108° ; el anillo del ciclohexano, es en realidad, una silla planaria).

En el ciclooctano un nuevo factor aparece. Consideraciones del modelo indican que algunos de los átomos de hidrógeno apuntan hacia el cen-

tro del anillo y comienzan a interferirse estéricamente. Hay así una nueva fuente de tensión, la llamada "*tensión de Vander Waals*" o "*interacción de no-enlace*".

Resumiendo, los anillos se agrupan en cuatro clases. Tensión grande angular existe en los llamados anillos pequeños (3 y 4 miembros). "*Anillos comunes*" (5, 6 y 7 miembros) tienen tensión angular pequeña y pequeña cantidad, aunque variante, de tensión de "eclipsamiento". La tensión de eclipsamiento es disminuida en anillos de 4 y 5 miembros a través de "*plegamiento*". Los anillos mayores de 5 miembros no son planarios. "*Anillos medios*" (8 a 11 miembros) están sujetos a interacción de no-enlaces a través del anillo (dando lugar a la "*tensión transanular*", (del latín *trans* = a través y *annulus* = anillo). Ya que este tipo de tensión puede ser bastante severa, los anillos vienen a ser apreciablemente deformados por expansión del ángulo del anillo (por ejemplo, el ángulo medio C - C - C en un anillo de 10 miembros es 116,50°) pero alguna tensión de no enlace persiste en adición a la tensión angular y torsional y la tensión total es bastante apreciable. "*Anillos grandes*", 12 miembros, y aun mayores muestran este tipo de tensión.

Cuando uno considera la facilidad de formación de compuestos anillados (que es diferente de su estabilidad) otro factor, en adición a la tensión, debe tomarse en cuenta, a saber, la probabilidad de hacer que los extremos de una cadena se aproximen a modo de formar un anillo. Esta probabilidad decrece a medida que el número de miembros del anillo incrementa; es decir, es alta para anillos de 3 miembros y decrece a partir de él. La interacción del factor unos cuantos resultados; así, por ejemplo, un anillo de tres miembros es más fácil de formar que uno de cuatro (factor probabilidad), pero es menos estable y más fácil de romper (factor tensión). Lo mismo ocurre para anillos de 5 v. s 6 miembros. De 7 a 11 miembros ambos factores conspiran para hacer dificultosa la formación de anillos.

Cuando hay heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre (del griego *heteros* = diferentes) en el anillo a ser formado, esta formación es más fácil que para anillos carboxíclicos (anillos que sólo tienen carbón) especialmente en los anillos medios. Esto es debido a que la mayor repulsión de no enlace en ani-

llos medios, es entre hidrógenos; así cuando los hidrógenos están ausentes (por ejemplo cuando -CH₂- es reemplazado por -O-) la tensión disminuye y la facilidad de formar anillos se incrementa.

Estudios han sido hechos de anillos que contienen enlaces dobles y triples. Un doble enlace puede ser incorporado aun en anillos de tres miembros: ciclopropeno es conocido a pesar de su gran tensión. La geometría de sustitución del doble enlace debe ser *cis* en anillos pequeños. Cicloocteno es el anillo más pequeño que puede acomodar un doble enlace *trans* sustituido (aunque *trans*-ciclo-hepteno y *trans*-ciclohepten -2 ona han sido obtenidos planariamente, como intermediarios de reacción). *Trans*-cicloocteno tiene una tensión apreciable (9,3 Kcal/mol más que el isómero *cis*) y es rígida la molécula que existe en formas enantioméricas las cuales no se interconvierten rápidamente (excepto en calentamiento). Así la molécula puede ser resuelta, en contraste con simples olefinas (las cuales son planarias) o ciclohexeno (el cual es silla, pero sufre interconversión de sus enantiómeros a tan alta velocidad que no puede ser resuelta).

El anillo más pequeño en el cual un triple enlace puede ser acomodado es también de ocho miembros (ciclooctino).

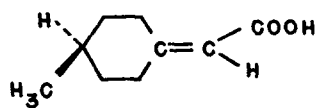
F. ALQUILIDENCICLOALCANOS. ESPIRANOS

En los alenos se ha visto un ejemplo de quiralidad que envuelve un eje quiral. Moléculas relacionadas son: alquilidencicloalcanos y espiranos (del latín *Spira* = galleta) (Fig. 9-25). La configuración absoluta de alquilidencicloalcanos y espiranos han sido bien establecidas con relación a compuestos que tienen centros quirales, como también con la de varios alenos sustituidos.

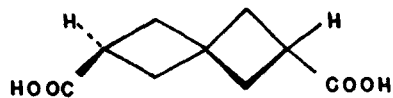
G. BIFENILOS

La molécula del bifenilo (Fig. 9-26) existe en una variedad de conformaciones generadas por rotación alrededor del enlace entre los anillos aromáticos.

Es algunas veces difícil predecir la posición de mínima conformacionalidad, mientras que la forma planaria de la molécula proporciona el



Alquilidencicloalcano



Espirano

Fig. 9-25.

máximo traslapamiento de los electrones *pi* de los anillos aromáticos (y por lo tanto, estabilización resonántica), sufre de interacción estérica entre los hidrógenos *orto*. Esta interacción se disminuye en una conformación en la cual los anillos están en ángulo recto, pero en esta conformación la resonancia entre los anillos aromáticos sería totalmente inhibida. Análisis demuestran que los anillos están en ángulo de 40° y el espectro ultravioleta de bifenilos muestra una considerable cantidad de interacción resonántica entre los anillos. Hay evidencias que los bifenilos rotan alrededor del enlace $A_r - A_r$ relativamente con facilidad, pasando sin embargo, a través de un máximo de energía en o cerca de la conformación en que los dos anillos están en ángulo recto. Cuando los anillos están sustituidos en dos de las posiciones *orto* —como en el ácido difénico— (Fig. 9-26) el cuadro

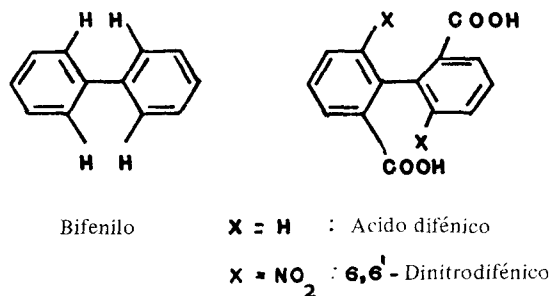


Fig. 9-26. Bifenilos

cambia pero en un modo menor. El ángulo entre los anillos en la menor energía es ahora incrementado (más de 60°), la barrera de energía perpendicular viene a ser menor y la energía de coplanaridad mayor. El espectro demuestra la disminución de la interacción resonántica entre los anillos. Las dos posibles conformaciones perpendiculares son enantioméricas. La situación puede ser descrita como dos rápidamente interconvertibles enantiómeros. Cuando el tamaño de los sustituyentes en *orto* se incrementa aún más, con el ácido 6,6'-Dinitrodiféni-

co la energía de la conformación en el cual los dos anillos son coplanarios es bastante alta (interacción de no enlace) y entonces la energía de barrera de 20 Kcal/mol o más se opone a la interconversión de los dos enantiómeros; la conformación estable (enantiomérica) ahora corresponde al arreglo casi perpendicular de los anillos y así este ácido puede resolverse. Así podemos hablar de isomerismo conformacional en el ácido bifénico, los enantiómeros estables de su 6,6'-Dinitro derivado pueden ser de configuración opuesta, aunque es igualmente correcta decir que ellas se diferencian en conformación. El término "*atropisomería*" (del griego *a* = no y *tropos* = rotatorio) también ha sido aplicado a este tipo de estereoisomería.

El atropisomerismo depende de la existencia de un eje quiral que pasa a lo largo del enlace —eje de rotación— y a través de los átomos 4 y 4' en los dos anillos fenílicos. Una condición para la existencia de tal eje quiral es la ausencia de un plano de simetría en la conformación perpendicular. Una segunda condición es que haya una barrera suficientemente alta para la conformación planaria y así evitar la interconversión rápida de los enantiómeros.

Relacionado a la atropisomería del bifenilo es el atropisomerismo de otros compuestos estéricamente "apiñados", tal como el estilbeno. (Fig. 9-27).

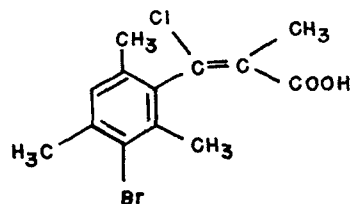


Fig. 9-27. Rotación en el Estilbeno

H CONFIGURACION Y CONFORMACION

Diferencias configuracionales ya han sido estudiadas, que dan lugar tanto a enantiómeros como a diastereómeros. Diferencias conformacionales también dan lugar a enantiómeros y diastereómeros. Así las dos posibles formas *inclinadas* del 1,2-Dibromoetano (Fig 9-22) son enantiómeros, pero la *anti* es diastereómera de cualquiera de las dos inclinadas. Estas consideraciones nos permiten definir una distinción entre configuración y conformación.

Conformación ha sido descrita que está basada en la rotación alrededor de enlaces simples, rotación alrededor de dobles enlaces (como en *cis* y *trans* disustituidos etilenos) (Fig 9-6), da lugar a isómeros configuracionales y no conformacionales, no isómeros conformacionales porque la barrera es mucho mayor que la barrera de rotación alrededor de enlaces simples. Infortunadamente, como en el caso de los bifenilos, no hay una gran área de exclusión entre compuestos enlazados por enlaces simples

rededor de enlaces simples o dobles parciales, como por ejemplo en las tiamidas (Fig 9-28) las cuales han sido aisladas en formas *cis* y *trans* va que la velocidad de rotación alrededor de enlaces es una función de la temperatura como de sistemas y la posibilidad de distinguir isómeros conformacionales depende no solamente de su media vida, sino también de los métodos usados para detectarlos. Todo ello conlleva a situaciones más complejas. Por ejemplo, el clorociclohexano, como se ve en la Fig 9-29 existe en dos conformaciones.

El Cl ecuatorial y el C-axial La conformación ecuatorial es más estable por cerca de 0,4 Kcal/mol, es decir, dos moléculas por cada tres tendrán cloro ecuatorial a temperatura ambiente. La barrera entre las dos conformaciones es de 11 Kcal/mol lo que da una velocidad de interconversión de las dos formas sillas de 100 000 veces por segundo, esto significa que las dos conformaciones no pueden ser separadas (aisladas). Cuando la temperatura es de -75°C la velocidad de interconversión es de 10 por segundo. A 150°C, la velocidad de intercon-

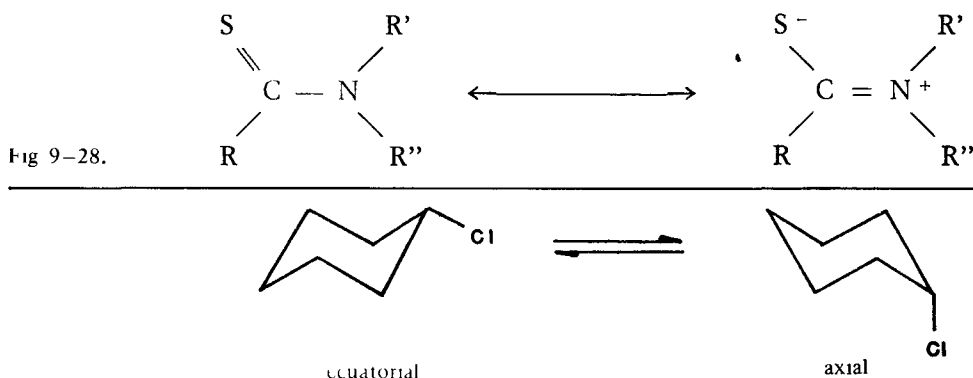


Fig. 9-29. Clorociclohexano

o por enlaces dobles pero más bien hay continuidad del etano (barrera 3 Kcal/mol) a ciclohexano (11 Kcal/mol) a ácido bifenílico (15 Kcal/mol) a 2,2' Diyodobifenilo (21 Kcal/mol) a ácido 6,6' Dinitrobifenilo (30 Kcal/mol) a 2 buteno (40 Kcal/mol). No hay un punto definitivo donde uno pueda decir que termina el isomerismo conformacional y comienza el configuracional, pero más bien existe un área de transición que comprende no solamente los bifenilos sustituidos sino también ciertos otros compuestos donde hay rotación restringida al

versión es tan lenta que pueden ser aisladas. El isómero ecuatorial, en efecto cristaliza; si se redisuelve a -150°C, muestra su propio espectro de NMR, mientras que el isómero axial permanece en el líquido madre. Así, si aislamiento es el criterio de distinción, puede decirse que a -150°C el clorociclohexano exhibe isomerismo configuracional pero a -75° y + 25° él exhibe isomerismo conformacional. Existe un área de barrera entre 10 y 20 Kcal/mol donde la diferencia entre isomerismo configuracional y conformacional no está exactamente definido.

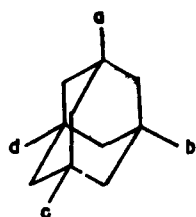
I. QUIRALIDAD PLANARIA. COMPUESTO ANSA. CICLOFANOS

Se ha visto que el enantiomerismo puede originarse en un átomo sustituido aquiralmente (centro quiral; sin embargo, un centro quiral no siempre coincide con un átomo; note por ejemplo, el caso de los tetrasustituidos adaman-

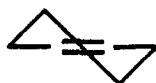
lidad planaria es mantenida porque el o los anillos aromáticos son estéricamente impedidos de pasar a través del plano del anillo más grande.

J. HELICIDAD. FENANTRENOS 4,5 DISUSTITUIDOS

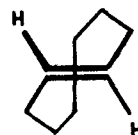
Hay algunas moléculas cuyo enantiomerismo es mejor definido en términos de helicidad. Una



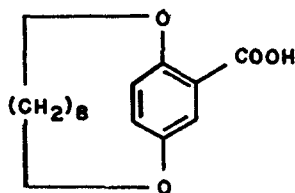
Derivado quiral del
Adamantano



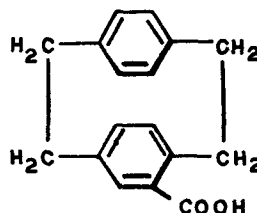
Ciclohexeno



trans-Cicloocteno



Compuesto Ansa



Paraciclofano

Fig. 9-30. Moléculas quirales.

tanos) (Fig. 9-30) o de la sustitución quiral alrededor de un "eje quiral" como en los bifenilos, alenos, etc. Hay un tercer caso donde ni un punto ni un eje puede ser definido como foco de quiralidad, pero más bien un plano quiral puede ser definido; la quiralidad es debida a átomos o grupos diferentes que están localizados en los dos lados del plano. El ciclohexeno (Fig. 9-30) es un caso simple, pero aquí los dos enantiómeros se interconvierten rápidamente (barrera: 6 Kcal/mol) y así son isómeros conformacionales pero no configuracionales. Enantiómeros configuracionales con un plano quiral son conocidos como el *trans*-cicloocteno (Fig. 9-30); el plano quiral aquí es el plano que contiene el doble enlace. Otro caso son los "compuestos ansa" mostrados en la misma figura y los "paraciclofanos". En ambos casos la quira-

hélice es una entidad enteramente quiral, ya sea tanto de rosca a la derecha (enroscada según el sentido horario) o de rosca hacia la izquierda (enroscada siguiendo el movimiento contrario). Hélices enroscadas hacia la derecha e izquierda son imágenes especulares —enantiómeros. Correspondientes a los símbolos R y S usado para quiralidad son los símbolos P (por más) y M (por menos).

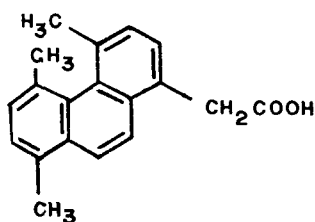
Un ejemplo de helicidad se encuentra en los disustituidos 4,5 del fenantreno (Fig. 9-31). Esta molécula fue resuelta por Newman (1947); debido a la severa interacción de no-enlace de los sustituyentes unidos en las posiciones 4 y 5, el sistema aromático es no-coplanario, es decir, enroscado, impartiendo un sentido helicoidal a la molécula. Un sistema óptico mucho más estable es el hexaheliceno, el cual se ve

claramente que presenta una más severa interferencia estérica de las orillas de los anillos topes de carbón, no enlazadas, si ésta fuera totalmente planaria. En efecto, la molécula posee un fuerte enroscamiento helicoidal; una vez resuelta, muestra una notable rotación específica de 3.700° . Homólogos mayores (hepta, octa y nonaheliceno) son también conocidos. Una molécula helicoidal diferente de menor actividad óptica es el tri-o-timoido el cual por cristalización forma cristales enantiomorfos de opuesta quiralidad; cuando es disuelto, el material se racemiza por interconversión de las dos formas helicoidales por enroscamiento de los anillos aromáticos.

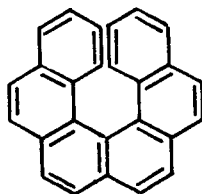
Algunos importantes polímeros o macromoléculas que ocurren naturalmente, como proteínas, polipéptidos y ácidos nucleicos forman moléculas las cuales son parcial o completamente helicoidales.

K. CATENANOS

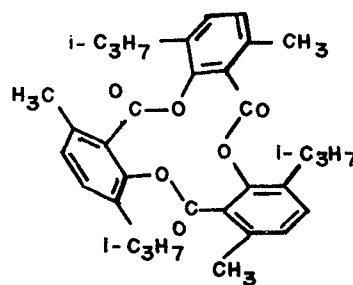
Una clase particularmente intrigante de moléculas desde el punto de vista tri-dimensional es presentado por los catenanos, mostrado en la Fig. 9-32 en las cuales dos anillos son topológicamente entrelazados; han sido preparados por síntesis.



4,5,8 - Trimetilfen -
antreno - 1 - ácido acético

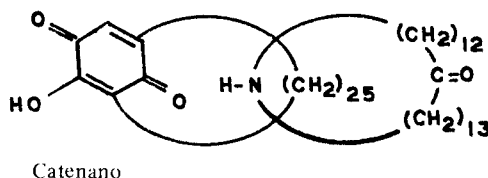


Hexaheliceno



Tri - o - timido

Fig. 9-31. Disimetría helicoidal.



Catenano

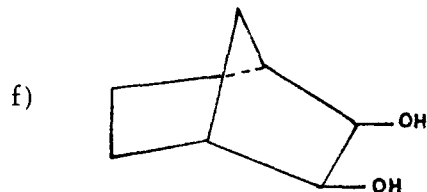
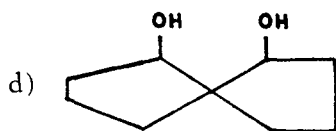
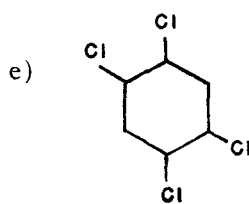
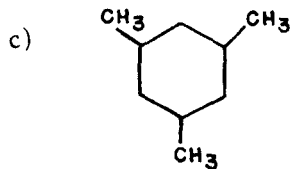
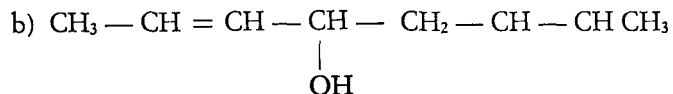
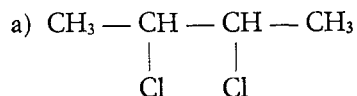
Fig. 9-32.

PROBLEMAS:

1. Escriba las estructuras para las siguientes sustancias:

- Las tres conformaciones del 2-Metilbutano. ¿Cuáles fórmulas son superponibles?
- Tres conformaciones de la butanona con fórmulas tridimensionales (los grupos unidos a cualquier carbono insaturado están en un mismo plano).
- Las dos conformaciones del cis-4-isopropil-1 metil ciclohexano.

2. Escriba fórmulas estructurales para los siguientes compuestos:



- cis-2,3-Dicloro-2-penteno.
- trans-2-fenil-2-buteno.
- cis, trans-1,4-Difenil-1,3-butadieno.
- trans-4-metil-3-octeno.

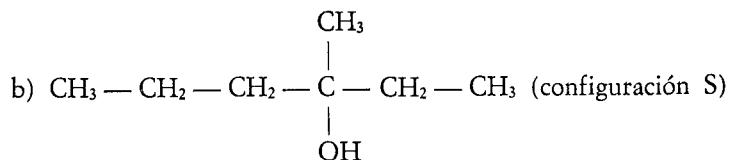
3. Establezca cuál de los siguientes pares de compuesto usted esperaría sea más estable y por qué:

- cis o trans-2-buteno.
- cis o trans-2-fenil-2-buteno.
- cis o trans-1,4-Difenilciclohexano.

4. Escriba fórmulas tri-dimensionales de todos los isómeros de los siguientes compuestos. Indique las relaciones enantioméricas y diasteroméricas que hay entre ellas. Indique todos los isómeros que son ópticamente activos.

5. Escriba fórmulas tridimensionales para los siguientes compuestos:

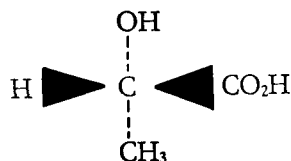
a) CH Cl Br F (configuración R)



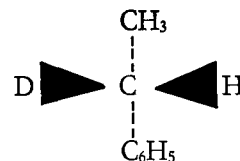
c) 3-R, 4-S-Dimetilhexano.

6. Escriba nombres sistemáticos configuracionales para las siguientes estructuras:

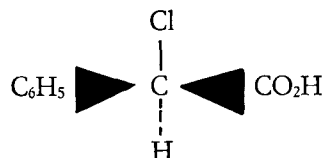
a)



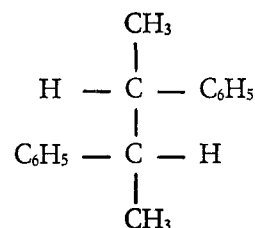
b)



c)



d)



LECTURAS SUPLEMENTARIAS

- BALASUBRAMANIAN, R. The boat form in six membered rings *Chem Reviews* 62 591 (1962).
- CAHN, J. An Introduction to the sequence Rule. *J Chem Educ.* 41· 116 (1964).
- CHAM, D. C. The stereochemistry of pteropodine and isopteropodine *Phytochemistry* 8 219 (1969)
- CORSE, J. Conformation analysis of D-(-) quinic acid and some of its derivatives by NMR. *Phytochemistry* 5 767 (1966)
- GRAHAM, Allan G. The stereochemistry acids. *Phytochemistry* 7 963 (1968).
- LESTER, A. Circular dichroism of drugs. *Lloydia* 35 31 (1972)
- PLOUVIER, V. Enantiomorphisme et recemisation chez quelques constituants vegetaux. *Phytochemistry* 5 955 (1966).
- RODERICK, R. Structural variety of natural products *J Chem Educ* 39 2 (1962)
- SUNDERWITH, R. Conformational analysis of the pyranoside ring *J Chem Educ* 39 410 (1962)
- THOMPSON, J. Classification and nomenclature of enzymes and coenzymes. *Nature* 193 1227 (1964)

CAPITULO 10

QUIMIOTAXONOMIA



La distribución de constituyentes químicos paralelamente a los caracteres morfológicos, rige por igual a plantas y animales. Ejemplo típico son los carotenos, presentes en zanahorias, tomates, pimentones, maíz, crustáceos, estrellas marinas, plumas de aves, etc.

I. DEFINICION

Quimiotaxonomía o Taxonomía molecular, trata de la interrelación de la Taxonomía vegetal con la Química Orgánica. Es una ciencia híbrida que se fundamenta en la Fitoquímica y trata de ubicar las sustancias naturales conocidas en su estructura molecular dentro de los diferentes *phyla* de clasificación taxonómica, en otras palabras, se prefiere clasificar no en atención a caracteres morfológicos y anatómicos, sino tomando en cuenta los metabolitos secundarios y otras sustancias de importancia biogénica.

II. RASGOS HISTORICOS

En el siglo XV la idea y la necesidad de agrupar plantas de acuerdo a sus usos terapéuticos, fueron tomadas en cuenta por los herbaristas.

En el siglo XVIII los botánicos ingleses James Petiver y Nehemiah Grew, reconocieron que para muchas especies existía una correlación entre la morfología y las propiedades medicinales.

Taxonomistas pre darwinianos como Alfonso De Candolle, en 1800, además de caracteres morfológicos e histológicos, utilizaron ciertos criterios químicos tales como la presencia o ausencia de clorofila, las formas de los granos de almidón, el sabor amargo de hojas y cortezas, la pigmentación de las algas, el poder tóxico de las Solanáceas, el olor aromático de las Labiadas, los tipos de cristales, el color de las flores etc.

En los alrededores de 1900, el farmacéutico Greshoff, dio una definición de Fitoquímica comparada "Es el conocimiento de la conexión entre las relaciones naturales de las plantas y su composición química". Sus publicaciones hicieron énfasis en plantas proveedoras de alcaloides, aceites, taninos y colorantes.

Entre 1917 y 1945, J. B. McNair se dedicó a estudiar la relación entre la Taxonomía, el hábitat y las características físico-químicas de unas 80 familias botánicas productoras de aceites. Entre otras conclusiones, llegó a las siguientes: a) Las plantas tropicales reservan más aceites no secantes, de alto punto de fusión, b) Los glicéridos insaturados son más evolucionados, en términos químicos, que los saturados, c) El almacenamiento de carbohidratos en las semillas, ontogénicamente hablando, es más primitivo que la reserva de aceites fijos.

E. C. Bate-Smith en 1957, estableció que las sustancias fenólicas son productos finales estables y característicos, y que ofrecen importantes perspectivas a la quimiotaxonomía. En 1962, utilizando cromatografía, él analizó y tabuló compuestos fenólicos pertenecientes a unas 100 familias botánicas, llegando a las conclusiones siguientes:

a) Las plantas herbáceas se caracterizan generalmente por la ausencia de leucoantocianinas y la presencia de metoxiderivados del ácido cinámico (ácidos ferúlico y sináptico), b) Las plantas leñosas acusan presencia de leucoantocianinas, c) La capacidad de sintetizar leucoantocianinas y trihidroxiderivados predomina en plantas que ocupan un nivel evolutivo inferior, y es nula en niveles más elevados, d) La ausencia

de flavonoles en diversas familias, concuerda con la existencia de ciertos caracteres morfológicos comunes en ellas; e) Las betacianinas son características de las Centrospermales.

R. E. Alston y B. L. Turner en 1959, estudiando especies de *Baptisia* (Fam. Leguminosae), demostraron que los perfiles cromatográficos (cromatogramas unidimensionales) de poblaciones paternas (puras) exhibían un alto grado de uniformidad y no así los perfiles de poblaciones híbridas, confirmando la posición morfológicamente variable de éstas; concluyeron que en el futuro se establecerán relaciones claras entre morfología, fisiología y genética, ayudándose sobremanera de la cromatografía. (Fig. 10-1).

III. PRINCIPIOS GENERALES

Es posible que una vez aisladas las sustancias naturales, se eluciden sus estructuras moleculares y así puedan clasificarse las plantas, con la ventaja de que estos caracteres químicos son más precisos y más fácilmente definidos que los caracteres anatómicos. Sin embargo, es menester tomar en cuenta cuáles caracteres deben considerarse importantes en materia taxonómica y cuáles no. Generalmente se le presta más atención a las sustancias que se acumulan y que están relacionadas con otros principios activos; por ejemplo, la nicotina, alcaloide producido en muchas especies, sólo en pocos géneros, como el *Nicotiana* y el *Duboisia* (Fam. Solanaceae) su acumulación es lo suficientemente considerable para tomarse en cuenta. Tengamos en mente que el juzgar sobre la presencia o ausencia de determinado compuesto en una planta, depende de que éste se deposite en un determinado órgano, del método analítico seguido para aislarlo y de la cantidad de muestra utilizada para el análisis.

Hay quienes sugieren que los constituyentes presentes en trazas también deben tomarse en cuenta y no solamente los acumulados, ya que dichas trazas pueden pertenecer a familias o géneros relacionados taxonómicamente. Así, el eugenol, fenol tóxico, está presente en trazas en plantas inferiores, gimnospermas y angiospermas, pero sólo se acumula en las células secretoras especializadas del género *Cinnamomum*.

Una limitación inherente a la clasificación

mediante la Quimiotaxonomía, es que sólo pueden examinarse plantas que no se hayan extinguido sobre la faz de la tierra, y también aquellas cuya obtención para análisis no sea difícil.

Sustancias químicamente idénticas se han aislado de plantas no relacionadas botánicamente; tal es el caso de los sitosteroles, policétidos, terpenos, etc. Esto hace pensar que en la evolución de la vida terrestre, las condiciones para la síntesis se desarrollaron separadamente en muchos individuos, dependiendo de la combinación de factores extrínsecos e intrínsecos, como citaremos más adelante.

Grupos de plantas no relacionadas que pueden haber dado origen a otras de similitud morfológica y clasificadas muy cercanamente, es lo que se conoce como la *convergencia* o *desarrollo paralelo*; como resultado de esto pueden producirse compuestos idénticos en *taxa* no relacionadas. Opuestamente, debido a la *divergencia*, plantas ancestrales relacionadas, pueden haber originado descendientes o fenotipos modernos disímiles.

A veces, pueden conjugarse detalles anatómicos relevantes de ciertos órganos con caracteres químicos; tal es el caso de los Pinos cuyas maderas poseen canales resinosos donde se acumulan diterpenos tipos pimárico y abiético; mientras que sus parientes, los Cipreses (Fam. Pinaceae), carecen de tales conductos y no acumulan tales ácidos diterpénicos sino sesquiterpenos del tipo himachalano.

IV. APLICACIONES

Las aplicaciones de esta ciencia híbrida, la Quimiotaxonomía, pueden reducirse a las siguientes:

- a) Estudio de las posibles vías biosintéticas, al conocer la producción de compuestos análogos en plantas taxonómicamente relacionados o no, utilizando vías similares o diferentes.
- b) En la separación de *taxa* en las plantas superiores. Con respecto a las inferiores (algas, hongos, musgos, líquenes), poco se ha investigado hasta ahora, pero con el correr de los años ya habrá oportunidad también. Por ahora se sabe que por debajo de las Briofitas la ausencia de flavonoi-

des es general y por debajo de los Musgos, lo es la lignina.

- c) Se ha demostrado que muchas estructuras moleculares complejas están restringidas a determinadas familias; tal es el caso de los complejos alcaloides de los géneros *Aspidosperma*, *Ipoga* y *Corynanthe*, para las Familias Apocinaceae y Rubiaceae.

V. QUIMIOTAXONOMIA Y BIOGENESIS

La Morfología y la Fisiología vegetal están determinadas por factores genéticos que controlan procesos biosintéticos actuando a través de sistemas enzimáticos; en otras palabras, las sustancias naturales son el resultado de reacciones químicas afectadas por enzimas, siendo mayor la probabilidad para unas vías que para otras.

Cuando un científico oye hablar del ácido benzoico (C_6H_5COOH), no le interesa cuál es su origen: si por hidrólisis del benzonitrilo o por oxidación del tolueno; por el contrario, para el quimiotaxonomista, la biosíntesis del ácido benzoico es de primordial consideración: si fue a partir del ácido shikímico, o por degradación de una molécula mayor o mediante una ciclización.

La naturaleza y posición de los sustituyentes en un núcleo patrón permiten escoger la vía biosintética más razonable, basándose en las analogías y la lógica estrategia seguida por los que trabajan en síntesis orgánicas. Las moléculas resultantes en cualquiera de estas vías, constituyen diferentes objetivos en Quimiotaxonomía. Las vías principales son: la del ácido shikímico, la del ácido mevalónico y la de los policétidos. (Ver Cap. 8).

La necesidad de poner mucha atención a las transformaciones que sufren los metabolitos secundarios está ilustrada por el ejemplo siguiente: constituyentes secundarios idénticos pueden ser biológicamente diferentes, esto es, pueden ser sintetizados de diversas maneras en organismos no relacionados; así es la biosíntesis del colorante índigo: son moléculas análogas (de igual función) que no son homólogas (diferente origen).

Para una misma especie pueden existir varias vías biosintéticas, que van desde la omnipresencia de un simple metabolito o desde va-

rios intermediarios que finalmente conllevan al producto final; este caso de mecanismos bioquímicos diferentes, se conoce por *hibridización molecular*; tal sucede con muchos flavonoides, que resultan de cruzar unidades C_5 con átomos de carbono en anillos.

Muchas moléculas complejas se forman de reacciones simples; ejemplo típico es el de β -sistosterol, muy abundante en la naturaleza.

La biosíntesis de productos naturales debe estudiarse con técnicas distintas y no utilizando una sola y determinada. Esto se enfatiza cuando se estudia la biosíntesis de los alcaloides del tabaco. (Ver Cap. 13).

Un ejemplo donde cada sistema enzimático representa una vía biosintética diferente, está dado por la molécula compleja del antibiótico Novobiocina. Este deriva de otras tres moléculas simples: glucosa, ácido shikímico y ácido mevalónico (secciones A, B, C y D, respectivamente, de la Fig. 10-2) acompañadas de una carbonilamida. Aquí cada sistema representa una vía biosintética, y cualquier cambio mutacional que bloquee uno de estos sistemas, o la variación en la proporción de las reacciones catalizadas por ellas, puede resultar en la formación de compuestos diferentes, donde el patrón del metabolito secundario que se espera se ha alterado notablemente.

Compuestos intermediarios comunes a diversas especies botánicas, pero con un producto final complejo único y específico para una planta, es el siguiente: Partiendo de la tirosina, ésta se transforma, vía bencilisoquinolina, en (—) reticulina, la cual se aisló de la *Annona reticulata* (Fam. Annonaceae) mucho antes de que se conociera de su presencia en la Adormidera o *Papaver somniferum* (Fam. Papaveraceae); la (—) -reticulina es oxidada a (+) -salutaridina mediante un acoplamiento oxidativo fenólico intramolecular; esta es una proaporfina que también se produce en el *Croton salutaris* (Fam. Euphorbiaceae). Por una subsecuente reducción y eliminación de agua la (+) -salutaridina pasa a tebaína, que por desmetilación, y por vía de la codeinona, se reduce a codeína, la que finalmente se desmetila para producir morfina. Estos pasos finales son específicos para el *Papaver somniferum* y el *P. setigerum*, y no para las otras especies mencionadas. (Ver Cap. 13).

Dos moléculas estructuralmente diferentes pueden ser biológicamente relacionadas en su

origen: así lo son la colchicina y la androcimbi-
na, aisladas del *Colchicum autumnale* (Fam.
Amarilidaceae) y *Androcymbium melanthioides*
(Fam. Liliaceae), respectivamente. (Ver Cap.
13).

VI. CONCLUSIONES TAXONOMICAS DERIVADAS DE LOS ESTUDIOS BIOSINTETICOS

- a) Los cardenólidos (Cap.15), se presentan en plantas no relacionadas, pero son comunes en el Orden Contortales, especialmente las familias Apocinaceae, Asclepiadaceae y Scrofulariaceae.
- b) Los glucosinolatos (Cap. 16), producen aceite de mostaza en las Crucíferas y sus familias hermanas del Orden Readales: Caparidaceae, Resedaceae, Moringaceae, Papaveraceae y Tropaeaceae.
- c) Los poliacétidos (Cap. 8), abundan tanto en las Umbelíferas (Archiclamadeae) como en las Compositae (Metaclamideae).
- d) Según el Sistema taxonómico de Engler, los cactus (Opuntiales) están cercanos a las Centrospermales (dicotiledóneas archiclamideae); esto está confirmado por la presencia de betalainas (alcaloides coloreados) en ambos *taxa*. Estos pigmentos aparecen en diez familias de las Centrospermales (excepto en las Cariophyllaceae), familias que además se caracterizan porque carecen de antocianinas (pigmentos azules no nitrogenados). Esta conclusión quimiotaxonómica está en conflicto con los taxonomistas puesto que éstos catalogan a la Cariophyllaceae como la familia más desarrollada de las Centrospermales.

VII. METODOS EN LOS ESTUDIOS QUIMIOTAXONOMICOS

Pueden sugerirse una serie de normas aplicables por el investigador cuando se trata de obtener información apropiada para la Quimiotaxonomía:

- a) Deben estudiarse todos los órganos de la misma planta (raíz, tallo entero o corteza, hojas, flores, frutos, semillas) sin dis-

criminación, ya que la proporción en que están presentes los metabolitos secundarios varía de un órgano a otro.

- b) Buscar para cada planta que se investigue, tantos constituyentes de diferentes núcleos patrones o de diferente origen biosintético, como sea posible; en otras palabras, investigar la presencia de alcaloides, glicósidos, terpenos, fenoles, esteroides, saponinas, taninos, azúcares, etc.
- c) Chequear la autenticidad de la materia cruda que va a ser investigada y obtenerlas preferiblemente de plantas silvestres, ya que las cultivadas pueden guardar diferencias morfológicas y químicas muy tenues que originan quimio-variedades (producto de hibridaciones y de alguna forma de selección) que pueden carecer de los constituyentes que sí están característicamente presentes en las especies silvestres.
- d) Es recomendable utilizar muestras frescas e investigar varias especies del mismo género o por lo menos, de la misma familia.
- e) Cada vez que se describa una especie acompañarla del nombre de la familia botánica y del nombre de su taxonomista, preferiblemente.

VIII. DIFICULTADES EN EL ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos son sólo comparables cuando los métodos seguidos, al repetirse, sean idénticos. En los protocolos de análisis hay que reseñar el método utilizado y las bases a que se refieren los resultados. Es conveniente hacer consideraciones sobre las variaciones de la planta, las influencias factoriales habidas y así evitarnos publicar resultados erróneos o contradictorios.

Las dificultades que pueden presentarse serán:

- a) Dificultades emanadas según la técnica escogida.
- b) Las originadas por diferencias climáticas de las épocas de recolección de muestras.
- c) La insuficiente consideración de los datos estadísticos.
- d) La variabilidad en la acumulación de los metabolitos secundarios que se buscan en la investigación experimental.

IX. FUTURO DE LA QUIMIOTAXONOMIA

Con el avance de la Quimiotaxonomía, las barreras interdisciplinarias se están derribando ya que los químicos están ahora interesados no sólo en la simple determinación de estructuras, sino que están apreciando las dificultades que tienen los taxonomistas en cuanto a problemas de nomenclatura, prestándose a ayudarlos. A su vez los botánicos piden complementar sus

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. HEGNAUER, R. Chemical characters in plant taxonomy: some possibilities and limitations. *Pure and Applied Chem.* 14: 175 (1967).
2. HEGNAUER, R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Basel. Birkhaeuser Verlag. 1974.
3. McNAIR, J. B. Comparisons of Chemical ontogeny with chemical phylogeny in vascular plants. *Lloydia* 8: 145-169 (1945).
4. PEREZ, J. E. Sistemática Bioquímica: Aspectos taxonómicos. *Lagena* 27-28: 3-6 (1971). Dpto. de Biología. Escuela de Ciencias. U.D.O.

Fig. 10-1. Diagramas de cromatogramas bidimensionales de tres especies de *Asplenium* y sus híbridos. En éstos aparecen los compuestos provenientes de especies parentales.

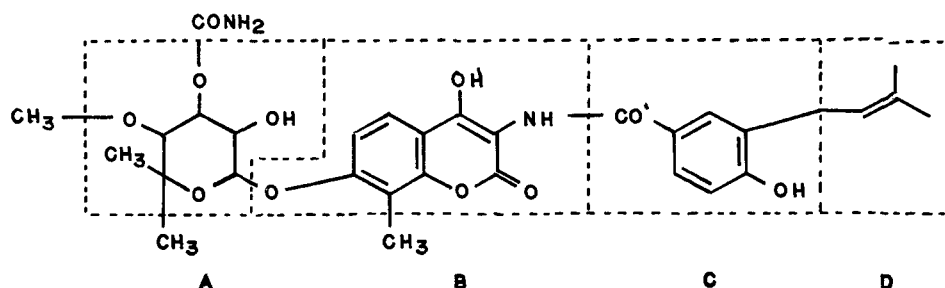
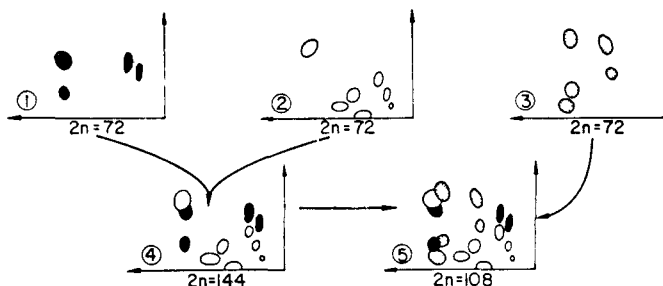


Fig. 10-2. Molécula compleja del antibiótico Novobiocina, mostrando cómo deriva de vías biosintéticas diferentes.

labores taxonómicas con la información suministrada por los químicos.

El camino de la Quimiotaxonomía no es, en verdad, fácil de recorrer; recordemos que solamente el número de angiospermas comprende alrededor del cuarto de millón, lo cual nos da una idea de lo gigantesco de la tarea. Sin embargo, al ritmo que va la investigación de las especies vegetales, hoy en día, todo hace presumir que en varias décadas la perspectiva será exitosa.

5. RAISMUSEN, D. I. Molecular taxonomy and typology. *Bio.Science* 19: 418-420 (1969).
6. SEELIGMANN, P. Perspectivas de la Quimiotaxonomía en botánica. *Ciencia e Investigación* (Buenos Aires) 4: 154-163 (1964).
7. SNEAT, P. H. Numerical Taxonomy. *NATURE* 193: 855 (1962).
8. SWAIN, T. *Chemical Plant Taxonomy*. Academic Press, N. Y. 1963.
9. SWAIN, T. *Comparative Phytochemistry*. Academic Press, N. Y. 1966.
10. TYLER, V. E. Chemical characteristics of plant families of medicinal importance. *Lloydia* 24: 57 (1961).

CAPITULO 11

CARBOHIDRATOS



El maíz (*Zea mays*, fam. Graminaceae) es una planta de suma utilidad para el hombre. A partir del almidón que se extrae del endospermo del grano, se obtiene glucosa, dextrosa y dextrina. El almidón tiene utilidad en la industria farmacéutica como desintegrante, cohesionante y emoliente. La dextrosa y la glucosa se han consolidado como alimentos energéticos por excelencia.

I. DEFINICION

Los carbohidratos, que constituyen hasta un 90% de la materia seca vegetal, son sustancias de reserva y material estructural de los tejidos vegetales. Incluyen a los azúcares y otras sustancias relacionadas, simples y complejas.

Se les denominó carbohidratos cuando se observó que muchos compuestos de esta clase tenían una fórmula empírica $C_n(H_2O)_n$, aunque un extenso número de sus derivados no acusan dicha proporción.

La connotación netamente química define a los glúcidos como polihidroxialdehidos o polihidroxicetonas, o sustancias que por hidrólisis producen solamente aldehidos y/o cetonas.

II. ESTRUCTURA

Los enantiomorfos de cada par de estereoisómeros se distinguen por la notación configuracional D y L, relacionándolos con el D-gliceraldehido y el L-gliceraldehido, respectivamente, obteniéndose así, las series D y L de azúcares, refiriéndose a que el OH del último grupo CH(OH) (el carbono asimétrico más alejado del grupo aldehido), esté a la derecha o a la izquierda del eje vertical de las fórmulas. (Fig.

11-1). Los átomos de carbono del azúcar, se numeran partiendo del carbono aldehídico que es el C_1 , de manera que las configuraciones del C_2 en las triosas y del C_3 en las tetrasas, determinan la configuración global. La mayoría de los azúcares naturales pertenecen a la Serie D. (Ver Cap. 9).

Las pentosas y hexosas muestran peculiaridades de ciclización (p. ej., mutarrotación y propiedades reductoras), lo cual da pie para ser concebidas como si fuesen hemiacetales internos, envolviendo uno de los OH alcohólicos y el O carbonílico. El grupo -CHO puede situarse frente a los OH en C_4 ó C_5 y originar las formas cíclicas furanósica y piranósica, respectivamente. Por ello surgen dos formas estereoisoméricas, α y β , ya que al ciclizarse, el C aldehídico se hace asimétrico. (Fig. 11-2).

En las cetosas, se forman los anillos piránico o furánico por condensación del O cetónico con un grupo alcohólico en C_6 (piranosas) o en C_5 (furanosas).

Los desoxiazúcares son comunes en la naturaleza y contienen un hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo. Los 6-desoxiazúcares, que llevan un grupo metilo terminal en vez del grupo hidroximetilo, son los más corrientes y un caso común es la ramnosa. (Ver Cap. 15).

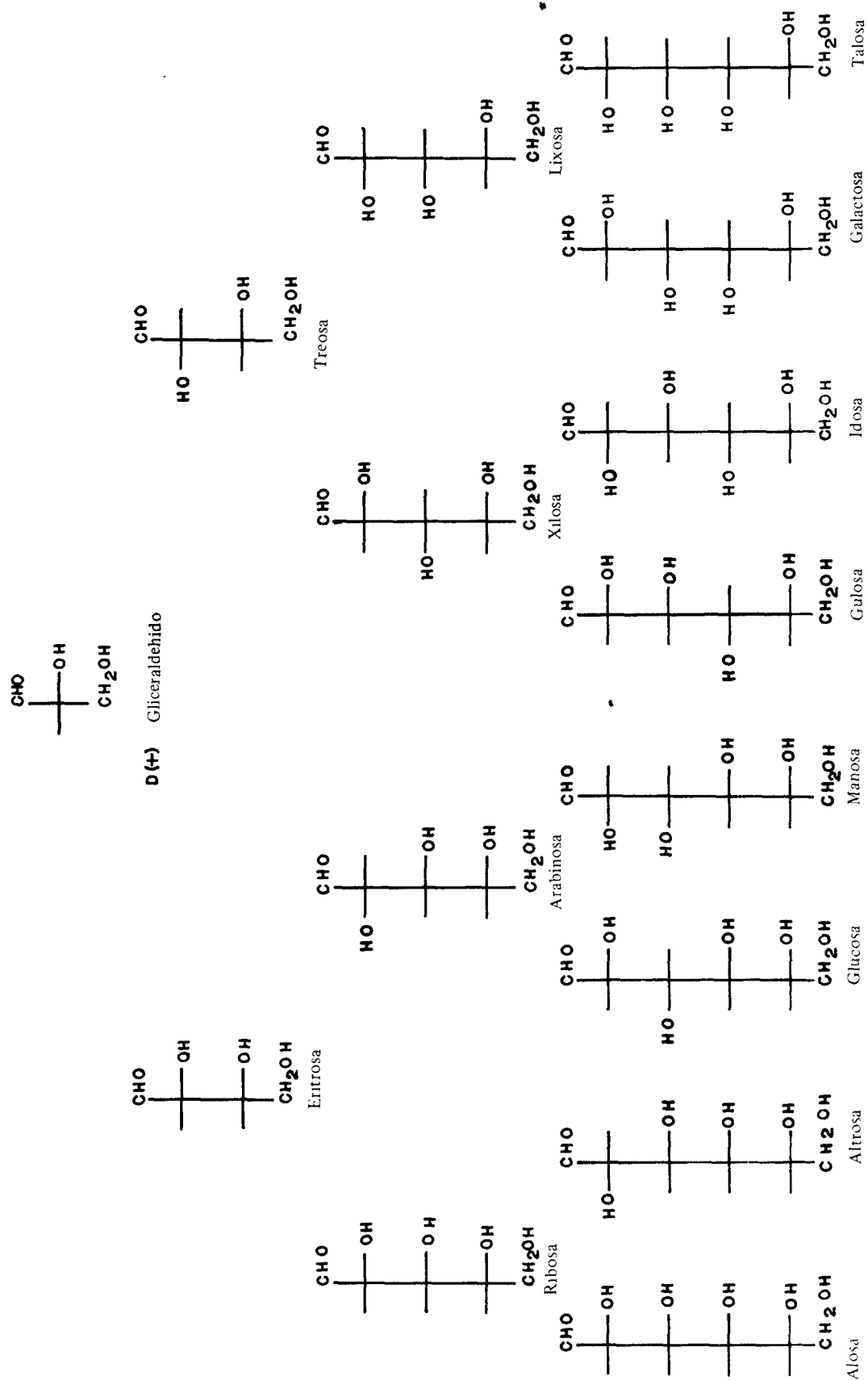
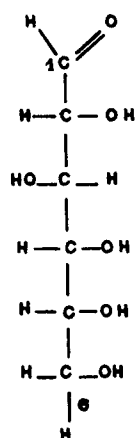
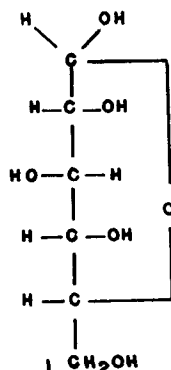


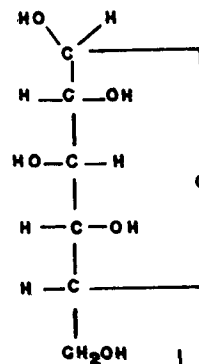
Fig. 11-1. La serie de las D- aldosas está referida al D (+) Gliceraldehído.



Forma aldehído
cadena abierta

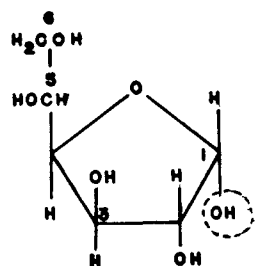


Forma α

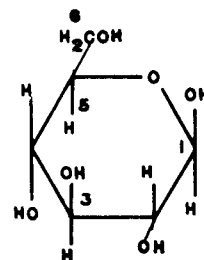


Forma B

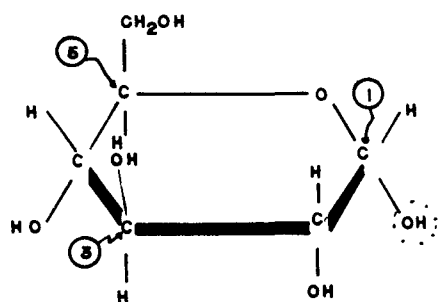
Estructuras cíclicas



L-D Glucoturanosa

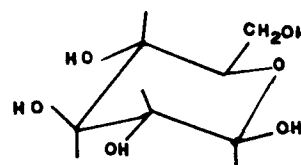


B-D Glucopiranosas



Proyección HAWORTH

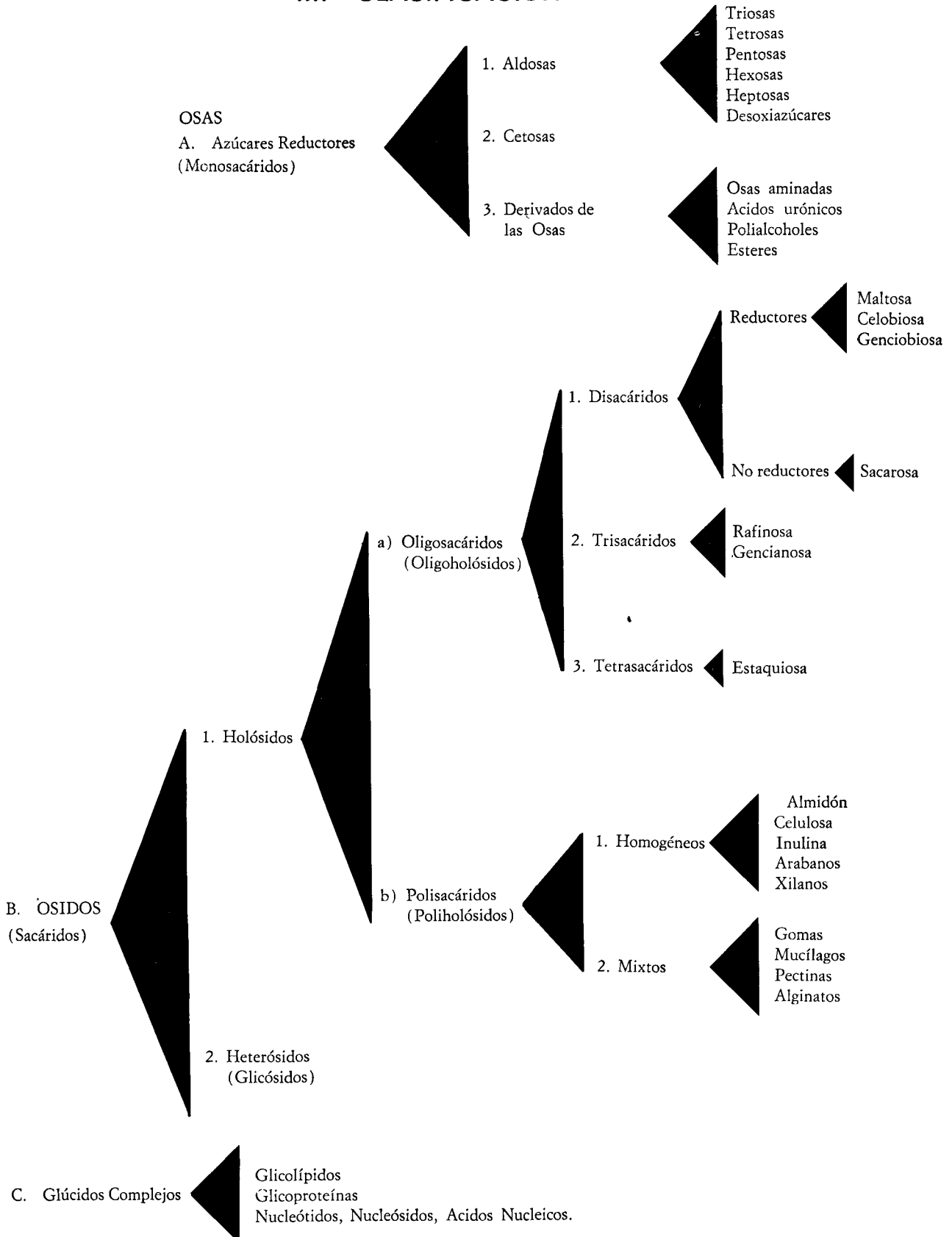
1-D GLUCOSA



B-D Glucosa
conformación silla

Fig. 11-2.

III. CLASIFICACION



IV. MONOSACARIDOS

Son polihidroalcoholes alifáticos donde la función alcohol primario se ha oxidado a aldehído, o la función alcohol secundario se ha oxidado a cetona (aldosas y cetosas).

Son sustancias cristalinas, con actividad óptica, muy solubles en agua y más o menos solubles en alcohol. Presentan el fenómeno de la mutarrotación. Los azúcares simples, o monosacáridos, en su mayoría tienen 5 y 6 átomos de carbono, denominándose pentosas y hexosas, respectivamente. Son productos de hidrólisis y por sí mismo no son hidrolizados a otros más simples. Los más comunes son: glucosa, fructosa o levulosa, manosa y galactosa.

1. GLUCOSA:

Es el monosacárido más común e importante, a la vez que termodinámicamente es la aldohexosa más estable. A veces se le denomina Dextrosa y se manufactura industrialmente a partir del almidón.

Sus fórmula es $C_6H_{12}O_6$, ópticamente activa; tiene cuatro centros asimétricos y al aplicar la Regla de Vant Hoff nos da $2^4 = 16$ estereoisómeros posibles, o sea, 8 pares de enantiómeros. El isómero natural es dextrorrotatorio. Los trabajos de Fischer fijaron convencionalmente la estructura como perteneciente a la serie estérica del D-gliceraldehído.

Aunque la glucosa exhibe muchas de las reacciones de los aldehídos, no adiciona el bisulfito (test de Schiff para aldehídos), lo cual es índice de que en las aldosas el grupo aldehído está enmascarado.

Las estructuras cíclicas de la glucosa se dan por la formación de hemiacetales: las funciones alcohol y aldehído coexisten en la misma molécula y en posiciones tales que se ve muy favorecida la formación del hemiacetal cíclico. El grupo $-CHO$ que ocupa el lugar 1, puede situarse frente a los OH en C_4 ó C_5 , y originar la forma cíclica *furánosica* y *piranósica*, respectivamente. (Fig. 11-2).

En la forma piranósica (hexagonal) de la glucosa, hay 5 carbonos asimétricos, lo cual origina 32 isómeros, según la posición hacia arriba (β) o hacia abajo (α) del nuevo hidroxilo de carácter hemiacetalico, denominado hidroxilo oxidico. Haworth introdujo un tipo de proyección,

donde los átomos en el anillo descansan en ángulos rectos con respecto al plano del papel y las valencias de los carbonos que no participan del anillo, descansan en planos paralelos a la superficie. (Fig. 11-2).

La α y la β -D-Glucosa, no son enantiomorfos ya que los átomos del C_1 en cada forma, son imágenes especulares; pero los carbonos 2 a 5 tienen las mismas configuraciones y por lo tanto son diastereoisómeros, fácilmente separables por métodos físicos.

Una solución de glucosa contiene todas las formas cíclicas: α y β -glucopiranosas y α y β -glucofuranosas, y también cerca del 1% de la forma abierta. En una solución de glucosa recién preparada hay una rotación de $+113^\circ$ (forma α) y otra de $+19^\circ$ (forma β). Cada forma, al disolverse lentamente en agua, cambia gradualmente su rotación hasta alcanzar un equilibrio a los $+52^\circ$ (conteniendo cerca de 37% de la forma α y un 63% de la forma β). Esta *mutarrotación* conduce a un equilibrio de las dos formas hemiacetalicas con la forma aldehídica. Aunque los monosacáridos pueden mutarrotar, no sucede así con sus glicósidos, ya que el C_1 tiene un grupo alcoxi, que no puede ser convertido a la forma aldehídica. Las formas α y β de los monosacáridos producen los glicósidos α y β , respectivamente. (Ver Cap. 16).

El uso de la representación conformacional de la β -D-glucosa se ha extendido y de sus dos posibles conformaciones, la *silla* es importante, ya que tiene todos los grupos ecuatoriales. (Fig. 11-2).

2. D(-) ARABINOSA:

Se puede obtener por la hidrólisis de los arabinos (polisacáridos) de diversas especies botánicas.

3. D(+) XILOSA:

Producida por la hidrólisis de los pentosanos de la madera y las mazorcas de maíz. Debido a su bajo poder calorífico se ha propuesto para la dieta de diabéticos. En la industria se le utiliza en la manufactura del ácido ascórbico.

4. D(-) RIBOSA:

Es componente de los ácidos nucleicos y de

la Riboflavina o Vitamina B₂. La 2-desoxi-ribosa forma parte de algunos ácidos nucleicos.

5. FRUCTOSA O LEVULOSA:

Se obtiene como producto de la hidrólisis de la sacarosa o de la inulina. Configuracionalmente está relacionada a la glucosa, pero es levorrotatoria. Posee un grupo cetónico y tres carbonos asimétricos, que se relacionan directamente a aquellos en la glucosa.

6. Otros dos estereoisómeros tan comunes como la glucosa son la D (+) -manosa y la D (+) -galactosa; la primera difiere de la glucosa sólo en la estereoquímica del C₂. (Fig. 11-1).

V. PRINCIPALES REACCIONES DE LOS MONOSACARIDOS

Los monosacáridos experimentan muchas de las reacciones típicas de los aldehídos, cetonas y alcoholes. Algunas de las más conocidas son:

A. FORMACION DE OSAZONAS

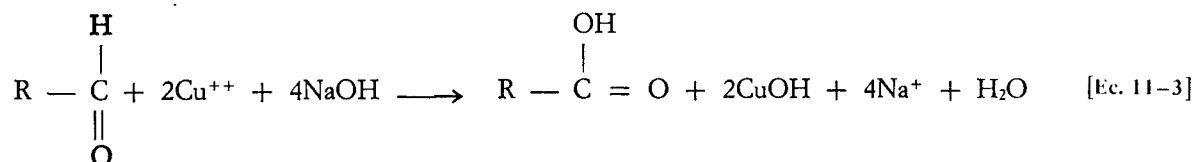
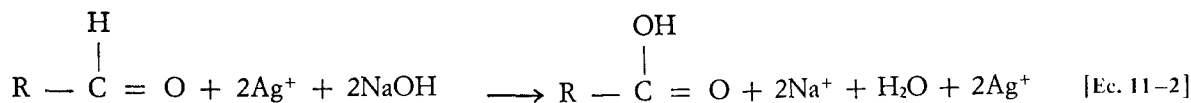
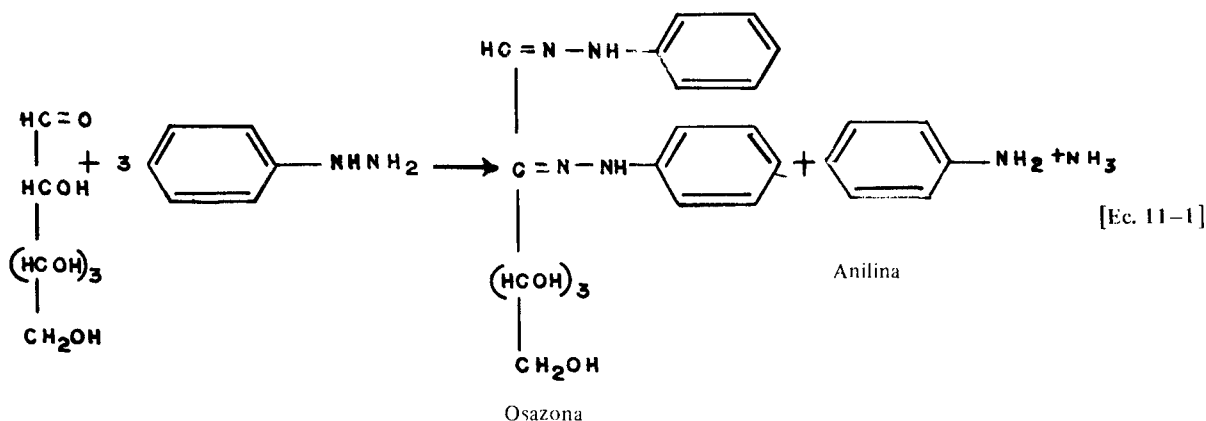
Las reacciones de los monosacáridos con la fenilhidrazina, descubierta por Fischer, fue fun-

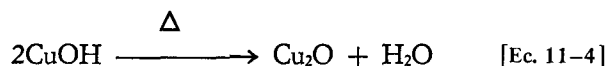
damental para determinar sus estructuras. Los productos se llaman *osazonas* (fenilhidrazonas) y el mecanismo de la formación es complejo. La reacción total se muestra en la Ecuación 11-1.

La reacción envuelve sólo a los grupos carbonilo e hidroxilo de los átomos de carbono 1 y 2 del monosacárido; por consiguiente, azúcares con las mismas configuraciones en los carbonos 3, 4 y 5 darán la misma osazona, no importa los arreglos en los carbonos 1 y 2, los cuales se convierten ópticamente inactivos en la osazona. De esta manera las configuraciones en los carbonos 3, 4 y 5 de la D-glucosa, D-manosa y D-fructosa muestran ser idénticas y cada uno de ellos produce idénticas osazonas.

B. OXIDACION

Los reactivos de Fehling y de Tollens son útiles para determinar si un azúcar tiene un carbono carbonílico en forma de hemiacetal. La forma aldehídica puede detectarse fácilmente: si un azúcar reduce el reactivo de Tollens a plata metálica o si reduce la solución de Fehling a óxido cuproso rojo, se dice que es un azúcar reductor. (Ecuaciones 11-2, 11-3 y 11-4).



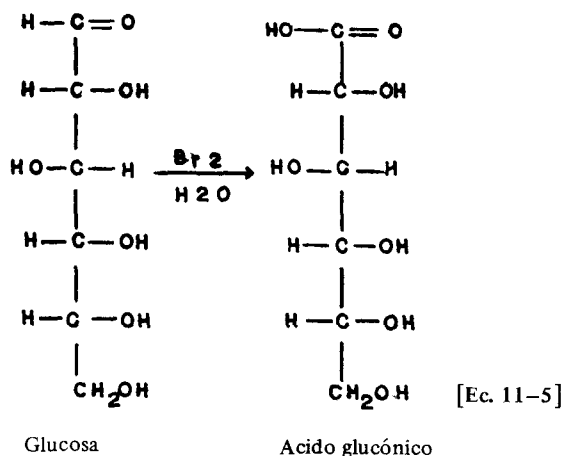


Las aldosas se oxidan a los correspondientes ácidos carboxílicos (ácidos glucónicos) en un medio ácido. Esta reacción puede llevarse a cabo en el laboratorio con agua de bromo, según la Ecuación 11-5. El tratamiento con un agente oxidante fuerte, como el ácido nítrico, produce la oxidación no sólo del aldehído, sino del grupo alcohólico primario en C₆ (Ec. 11-6).

o por hidrogenación catalítica. El producto final es un alcohol polihídrico de los que reciben el nombre genérico de *itoles*. Así, por reducción de la manosa se obtiene el manitol y por reducción de la glucosa, el sorbitol (Ec. 11-7). Muchos hexitales son abundantes: el sorbitol, lo es en peras, manzanas y melocotones; y el manitol lo es en algas, líquenes, frutos y en el Fresno (gen. *Fraxinus*).

C. REDUCCION

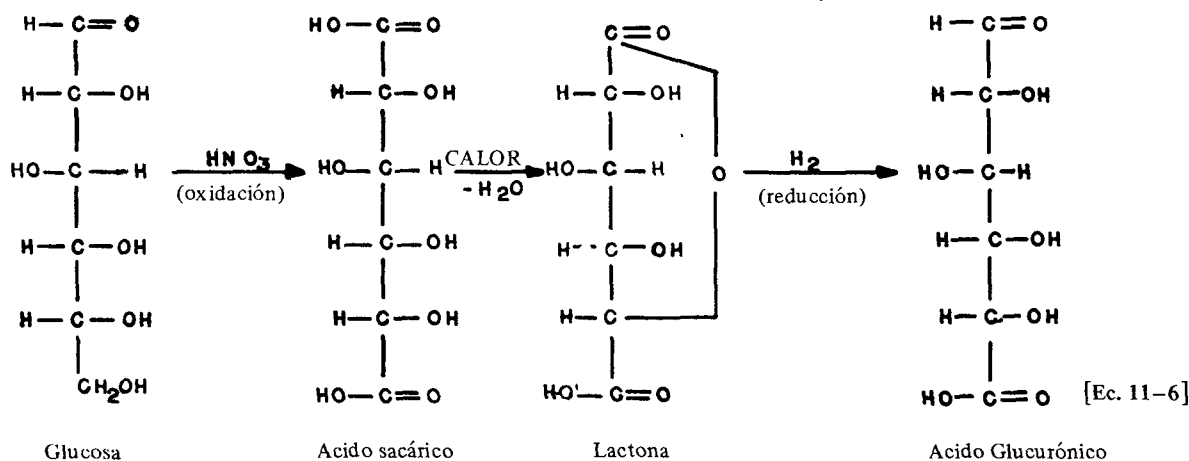
El grupo carbonilo de una aldosa o de una cetosa es reducido con el borohidruro sódico

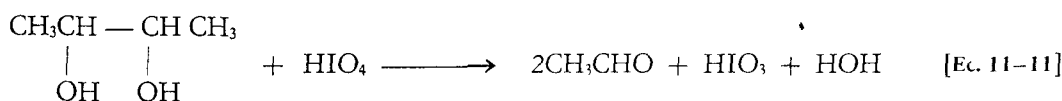
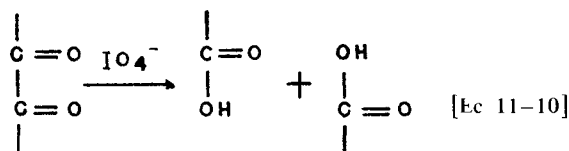
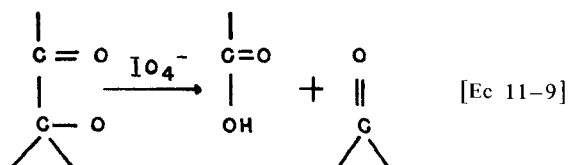
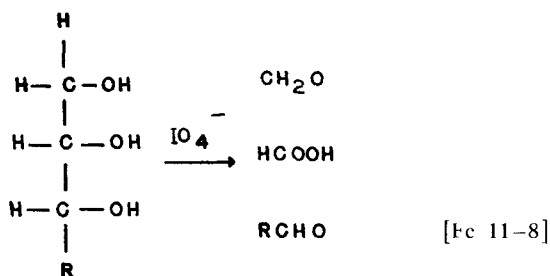
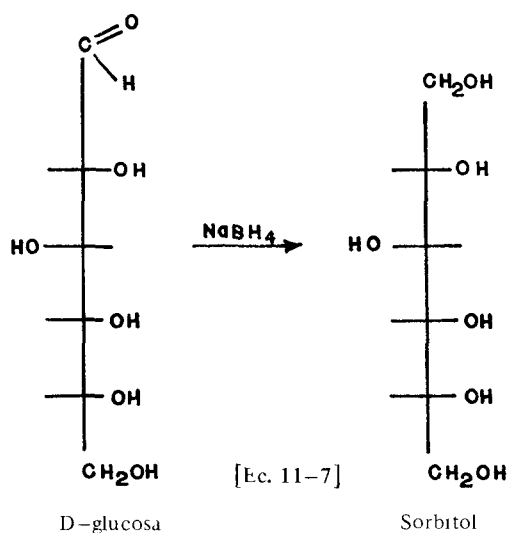


D. OXIDACION CON ACIDO m-PERYODICO

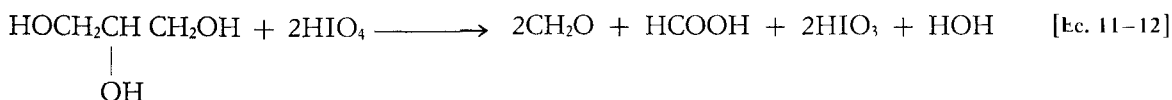
Esta es la reacción de oxidación más importante que afecta a los grupos alcohólicos secundarios. El ácido m-peryódico oxida específicamente los dioles vecinales, los compuestos α-OH-carbonílicos y aldehídicos, y los compuestos α-dicarbonílicos, con rompimiento del enlace C-C, de acuerdo a las Ecuaciones 11-8, 11-9 y 11-10.

Para determinar la estructura de un azúcar, esta reacción es una herramienta de gran utilidad. Así, el enlace C-C entre dos grupos CHOH se rompe con la consiguiente formación de aldehídos. (Ec. 11-11).





Si un grupo CHOH es ligado a otros dos CHOH, él se convierte en ácido fórmico



La glucosa no contiene grupos $=\text{C}(\text{OH})_2$ (ni los grupos $-\text{CH}_2$ adicionales correspondientes), ya que es fácilmente oxidada, con el con

sumo de cinco moléculas del oxidante y la producción de 5 moléculas de ácido fórmico



Esta oxidación, igualmente permite distinguir un α metilpiranósido de un α metilfuranósido. La forma piranósica reaccionará con dos moles de ácido peryódico para formar una molécula de ácido fórmico. Por su parte, el derivado furanósico reacciona con dos moles de áci

do peryódico para dar una molécula de formaldehído y un fragmento residual distinto (Ec. 11-14)

Dada la facilidad para discriminar el formaldehído del ácido fórmico, puede lograrse diferenciar entre estructuras de 5 y de 6 miembros

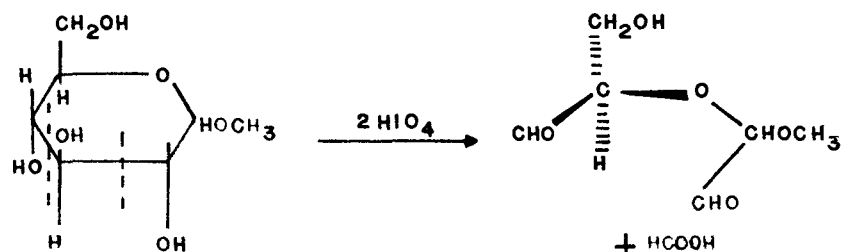
Experimentalmente se añade un exceso de reactivo determinándose luego la cantidad de reactivo consumido y la identidad y la proporción de los compuestos formados

Si la primera oxidación produce un compuesto α hidroxicarbonílico este se oxidará posteriormente hasta que dejen de aparecer dióles vecinales compuestos α hidroxicarbonílicos o compuestos α dicarbonílicos (Ec 11-15)

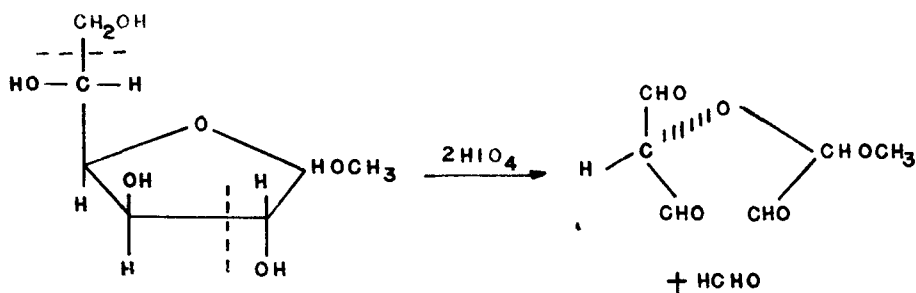
VI SACARIDOS

Pueden considerarse como polímeros de condensación de polialcoholes parcialmente oxidados

Los disacáridos, los sacaridos más comunes, pueden apreciarse como glicosidos donde un monosacárido actúa como hemiacetal y el otro suministra el grupo alcoholico. Por consiguiente

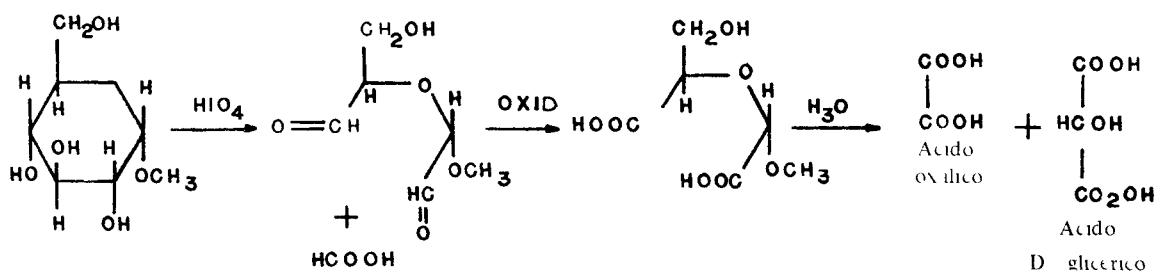


Metil-D-glucopiranosido



Metil-D-glucosaminosido

[Ec 11-14]



[Ec 11-15]

Es posible correlacionar la configuración en el C1 de todos los glicosidos metilpiranosidos monoméricos derivados de las D aldohexosis y a que todos los α -metilpiranosidos de las D aldohexosis van a producir el mismo dulchido con la oxidación peródica. Asimismo todos los β -metilpiranosidos de las D aldohexosis dan el dulchido epimérico

Los disacáridos se forman a partir de dos monosacáridos por pérdida de agua de dos grupos hidroxilos. Son fácilmente hidrolizables con agua hirviendo levemente acidulada

1. SACAROSA

La sacarosa se obtiene de la caña de azúcar (*Sacharum officinarum* Fam. Gramineae), y de

la remolacha (*Beta vulgaris*. Fam. Chenopodiaceae). Produce por hidrólisis ácida una mezcla equimolar de D-glucosa y D-levulosa. El néctar de las flores se compone casi exclusivamente de sacarosa y su conversión a miel, supone la hidrólisis de la sacarosa en una mezcla equimolar de ambos monosacáridos.

En la estructura molecular de la sacarosa (Fig. 11-3) los grupos hemiacetales están presentes. Como la unión glicosídica envuelve ambas funciones hemiacetálicas entonces son posibles cuatro estereoisómeros. Dado que los acetales y los glicósidos son estables a los álcalis y como no hay alguna función aldehído o cetona, la sacarosa es un azúcar no reductor.

La sacarosa es dextrorotatoria, con rotación específica de 66.5° , pero por acción hidrolítica, la dirección de la rotación se torna levorrotatoria hasta los -20° ; este cambio se debe a la formación de una mezcla de la α y β - D(+) - glucosa y α y β - D(-) - fructosa, en proporción de 50 a 50, con una rotación de $+52.7^\circ$ de glucosa y de -92.4° de fructosa; por consiguiente, la rotación específica del azúcar hidrolizado es de -20° , promedio de las rotaciones específicas de ambos azúcares. Debido a esta inversión en la rotación óptica, la hidrólisis de la sacarosa se le denomina *inversión* y los productos de la hidrólisis se califican como *azúcar invertido*.

2. MALTOSA:

La maltosa es el disacárido producido por la degradación enzimática del almidón, formada por la combinación de dos moléculas de D-glucosa (Fig. 11-3). Ambos residuos de glucosa piranósica están unidos por el enlace del grupo hemiacetal de uno con el grupo hidroxilo en C₄ del segundo. Ya que la función hemiacetal de la segunda unidad no está envuelta en ningún enlace, la maltosa es un azúcar reductor y exhibe mutarrotación.

3. GENCIOBIOSA:

La gencibiosa también está constituida por dos moléculas de D-glucosa, siendo el caso de un disacárido donde el grupo en C₆ de una glucosa está envuelto en un enlace glicosídico. (Fig. 11-3). Es un azúcar reductor y por ser un β -glicósido, es hidrolizada por la emulsina.

VII. POLISACARIDOS

A. POLISACARIDOS HOMOGENEOS

1. ALMIDON:

Es un polisacárido formado por unidades de azúcares simples combinadas a través de enlaces glicosídicos, como en los oligosacáridos. Constituyen carbohidratos de reserva en muchas plantas, alojados en un gran porcentaje de cereales, tubérculos y semillas. Aunque químicamente los almidones tienen similitud, independientemente de las fuentes de producción, sus gránulos vistos bajo el microscopio son diferentes en forma y tamaño. (Ver. Cap. 22).

Por hidrólisis total, química o enzimática, el almidón produce glucosa. La hidrólisis parcial enzimática origina maltosa, lo cual indica que el almidón está constituido principalmente por unidades de glucosa conectadas a través de los carbonos 1 y 4 por enlaces α - glicosídicos; esta parte del almidón se denomina *amilosa*, y está formada de unas 300 unidades de glucosa. La amilosa, de larga cadena, está dispuesta en forma helicoidal; es el constituyente en menor proporción del almidón y produce color azul típico con el yodo, propiedad que se atribuye a la inserción de átomos de yodo en la cavidad axial de la hélice. (Fig. 11-4).

El otro componente del almidón, insoluble, es la *amilopectina*, de estructura ramificada; sus ramificaciones se unen a otras cadenas mediante enlaces disacáridos 1,6 en posición alfa. (Fig. 11-5).

El grado de ramificación se determina por metilación seguida de hidrólisis. El agua caliente disuelve la amilosa pero no la amilopectina, propiedad utilizada como método de separación.

La hidrólisis parcial del almidón se logra por calentamiento a unos $200^\circ - 250^\circ\text{C}$, transformándolo en dextrinas. Estos son polisacáridos de menor peso molecular y más digestibles, pegajosos cuando húmedas y se utilizan en la manufactura de mucílagos. Producen coloraciones del violeta al rojo en presencia del yodo, excepto cuando su peso molecular es tan bajo que no ocasionan coloración alguna. Por hidrólisis continua del almidón se alcanza la formación de maltosa y finalmente de glucosa.

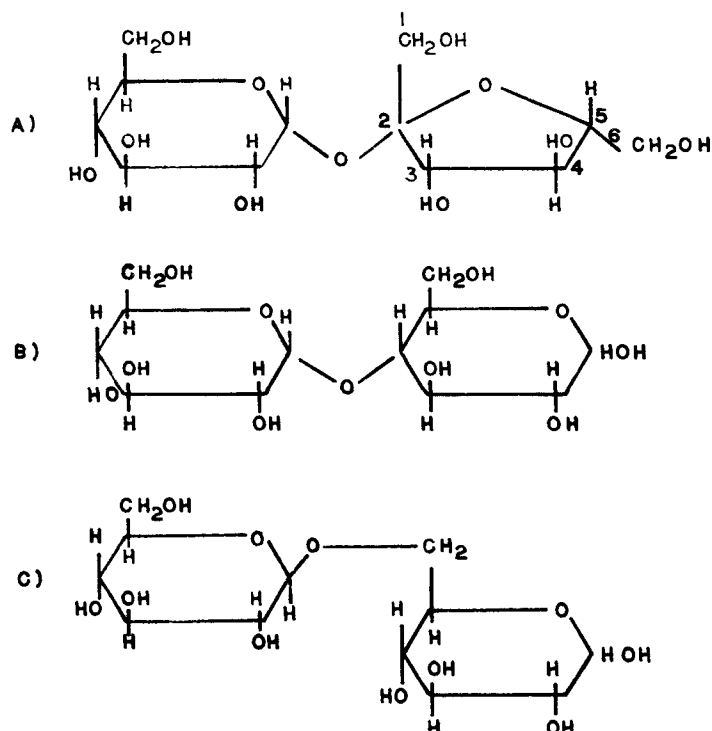


Fig. 11-3. Disacáridos.
A) Sacarosa.
B) Maltosa.
C) Gencibios

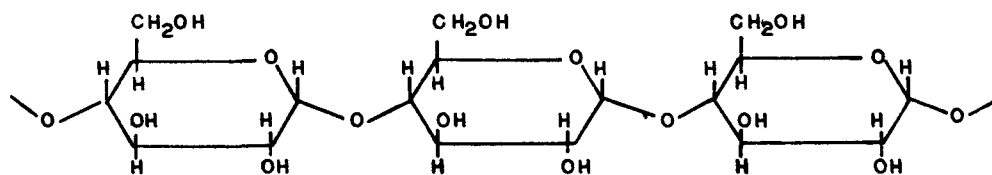


Fig. 11-4. Estructura de la Amilosa.

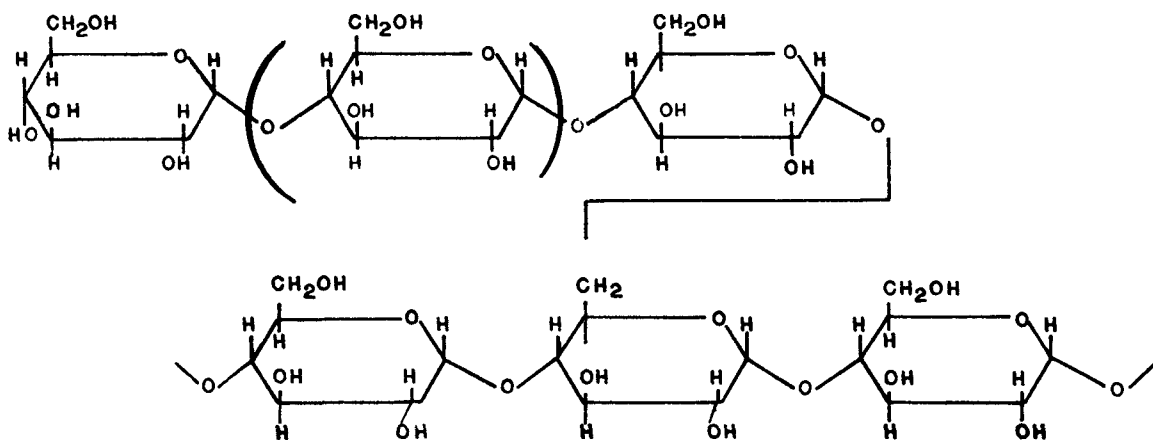


Fig. 11-5. Estructura de la Amilopectina.

2 CELULOSA.

La celulosa es otro polímero de la glucosa de importante función estructural, ya que imparte la rigidez propia del tejido vegetal.

Las unidades de glucosa se unen entre los carbonos 1 y 4; por consiguiente, la molécula de celulosa se compone de largas cadenas de celobiosas unidas por enlaces β . El hecho de que las cadenas de celulosa no son ramificadas

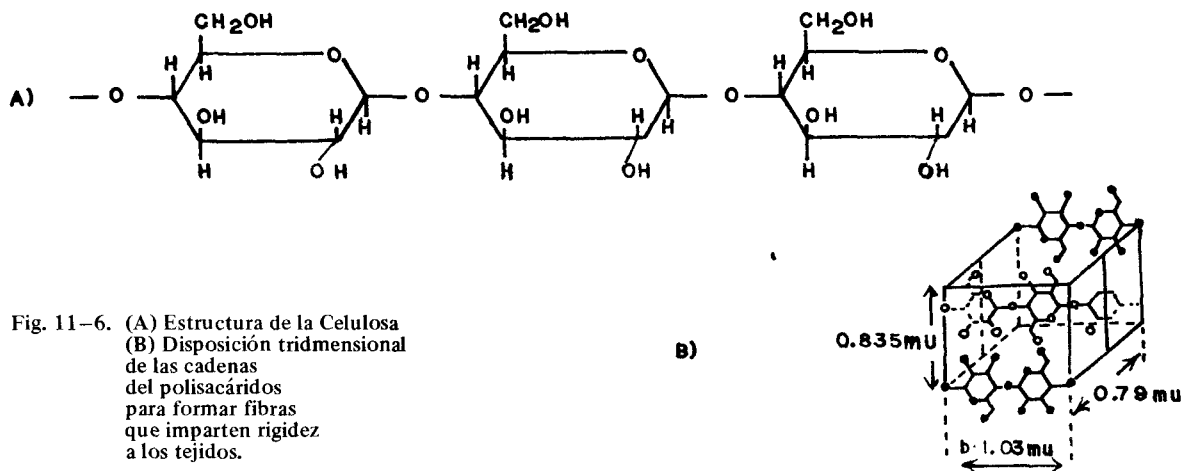
permite su gran compactamiento como fibras, razón por la cual no es afectada por la mayoría de solventes, a diferencia del almidón. (Fig: 11-6).

La celulosa es el principal constituyente de la fibra de algodón, la pulpa de la madera, las fibras de lino y paja, las tuzas de las mazorcas y muchos otros materiales vegetales. Insoluble en agua y la mayoría de solventes orgánicos, es disuelta en cambio por la solución amoniacal de hidróxido cúprico (reactivo de Schweitzer) y después puede ser precipitada por acidificación. La celulosa, al igual que el almidón, puede presentarse en diferentes tipos, dependiendo sobre todo del peso molecular y de la longitud de la cadena.

Los sistemas digestivos tanto del hombre como la mayoría de los animales no contienen las

La celulosa puede formar ésteres con ácidos y éteres con alcoholes, y en general exhibe las propiedades químicas de los alcoholes. Reacciona con ácido nítrico para formar nitrato de celulosa; el grado de nitración y el número de hidroxilos nitrados, por glucosa, determina la naturaleza del producto obtenido. Cuando la mayoría de los grupos hidroxilos se nitrán, el producto se denomina *algodón pólvora*, un eficiente explosivo. Con menor nitración se puede obtener el celuloide, justamente tratándola con alcanfor y alcohol.

El acetato de celulosa se prepara reaccionando la celulosa con anhídrido acético el cual actúa sobre los grupos hidroxilos para formar enlaces tipo éster. Estos acetatos son materia prima para la fabricación de textiles.



enzimas necesarias para hidrolizar los enlaces betaglicosídicos; por esta razón el hombre no puede digerir la celulosa de los alimentos. La habilidad del cuerpo humano para digerir el almidón (enlaces α -glucosídicos) pero no la celulosa, evidencia la estereospecificidad de los procesos bioquímicos.

La celulosa para la manufactura del papel se obtiene de la pulpa de la madera; ésta contiene fibras de celulosa y de hemicelulosa (que posee un peso molecular más bajo) rodeadas por una sustancia polimérica de alto peso molecular que es la lignina. (Ver Cap. 16). Esta lignina puede separarse de la madera mediante tratamiento con hidróxido de sodio y sulfito de sodio. Mientras esté más completamente libre de lignina, mejor será el grado del papel obtenido.

3. INULINA:

La inulina es un polisacárido soluble en agua caliente, de donde precipita por adición de alcohol. Por hidrólisis ácida forma fructofurano. Su estructura nos indica que 28 residuos de fructosa se unen por enlaces glicosídicos C_1 y C_2 . Se encuentra la inulina presente en los tubérculos de la Dalia, en las raíces del Diente de león, la Achicoria y en otras especies, donde muchas veces reemplaza al almidón.

4 ARABANOS:

Distribuidos extensamente como componentes de la pared celular, son polímeros de la L-arabofurano. Existen evidencias de que las

unidades forman una cadena con enlaces α 1,5, donde alternadamente cada unidad se liga a una rama residual mediante enlaces α 1,3.

5. MANANOS:

Se han extraído de semillas de palmas y de tubérculos de orquídeas (Salep); también son componentes de algunas paredes celulares. Probablemente están formados por dos fracciones que por hidrólisis producen principalmente D-manopiranosas, con enlaces β 1,4.

6. GALACTOMANOS:

Aislados principalmente de semillas de leguminosas, encontramos aquí largas moléculas donde la proporción galactosa/manosa varía según la fuente vegetal. La mayoría de estas moléculas consisten en una cadena de unidades D-manopiranosas enlazadas β - 1,4 a ramificaciones de una unidad simple galactopiranosil.

7. AMILOIDES:

Las paredes celulares de los cotiledones de muchas semillas contienen polisacáridos acuosolubles que se han denominado amiloides ya que en presencia de yodo se tiñen de color azul. De la semilla del Tamarindo (*Tamarindus indica*, Fam. Leguminosae) se ha extraído un mucílago que contiene cadenas de sacáridos que por hidrólisis ácida liberan D-galactosa y D-xilosa, además de un D-glucano insoluble.

8. DEXTRANOS:

Son polisacáridos producidos por bacterias que crecen en substratos de sacarosa, tal como la *Leuconostoc destrictum*. Se les utiliza como sustituto del plasma sanguíneo, y para este propósito deben tener un peso molecular de 5×10^4 .

B. POLISACARIDOS MIXTOS

1. GOMAS Y MUCILAGOS:

Son polímeros que contienen más de un tipo de monosacáridos y generalmente también ácidos urónicos. Tradicionalmente, los mucílago se han definido como constituyentes normales, localizados en ciertos tipos de células, presentes

en semillas, en plantas xerófitas, en botones florales, etc. Tienen por función fisiológica la imbibición de agua.

Por su parte, las gomas se producen como respuesta a incisiones hechas en los tallos o son exudadas. A veces están asociadas a triterpenoides como en las gomorresinas. Generalmente se presentan en masas gelatinosas y forman soluciones coloidales viscosas.

Las gomas y los mucílago son fuertemente hidrofílicos y generalmente sus soluciones son levorrotatorias. Frecuentemente se presentan como las sales cálcicas, sódicas o potásicas del ácido glucurónico, con grupos carboxilos libres que comunican una ligera reacción ácida a dichas soluciones.

Representantes típicos de este grupo son la goma arábiga, extraída del género *Acacia* (Fam. Leguminosae); la goma tragacanto proveniente del género *Astragalus* (Fam. Leguminosae); la goma Karaya, de la *Sterculia urens* (Fam. Sterculiaceae); la goma ghatti, de la *Anogeissus latifolia* (Fam. Combretaceae); la goma del algarrobo, derivada del fruto de la *Ceratonia siliqua* (Fam. Leguminosae).

Numerosas plantas tropicales son productoras de gomas; podemos mencionar los géneros: *Caesalpinhia*, *Bauhinia*, *Pterocarpus*, *Albizia*, *Prosopis* y *Enterolobium* (Fam. Leguminosae); *Cedrela* (Fam. Meliaceae), *Terminalia* (Fam. Combretaceae); *Sapindus* (Fam. Sapinadaceae) y *Anacardium* (Fam. Anacardiaceae).

El agar es extraído de diversas especies de algas, principalmente de los géneros *Gelidium* (*G. cartilagineum*) y *Gracilaria*, perteneciente a las algas rojas (Rodoficeas). Químicamente el agar consiste de gelosa y un éster galactánico. La Algina es el extracto proveniente de las algas pardas, sobre todo los géneros *Laminaria* y *Macrocystis*. La Carragenina es extraída del musgo de Irlanda (*Chondrus crispus*) y también de otras algas rojas. El ácido algínico, es un polímero (poliurónido) donde la unidad que se repite es el ácido urónico. El alginato de sodio encuentra gran aplicación como emulsificante y espesante en productos farmacéuticos, alimentos y cosméticos.

2. SUSTANCIAS PECTICAS:

Comprenden un grupo de compuestos complejos, coloidales, que contienen una gran pro-

porción de unidades de ácido galacturónico, combinadas en cadenas lineales. Son polisacáridos de alto peso molecular contenidos en altas concentraciones en muchos tejidos vegetales.

Se han aislado tres tipos de sustancias pécticas: el ácido péctico, los ácidos pectínicos y las protopectinas.

- a) El Ácido Péctico: Es la sustancia más simple, base de las otras; químicamente parece ser una cadena no ramificada del ácido D-galacturónico unido en posiciones α - 1,4. Está libre de grupos metilos esterificados.
- b) Los Ácidos Pectínicos: Son ácidos pécticos donde algunos de los grupos carboxilos están esterificados con metanol. Contienen de 100 a 200 unidades, con un grado de metilación difícil de medir ya que los enlaces ésteres son fácilmente clivados durante la extracción. Los ácidos pectínicos de diferentes fuentes vegetales tienen diferentes grados de metilación, no conociéndose ninguno completamente metilado. Cuando se forman geles con azúcar y ácidos se llaman pectinas. (Fig. 11-7). En otras palabras, pectina se refiere a las sustancias pécticas solubles, con un contenido de ésteres metílicos variables, que forman geles en condiciones apropiadas.

La presencia de grupos carboxilos libres le comunica a las partículas coloidales una alta carga negativa, y en consecuencia los ácidos pectínicos son susceptibles de precipitar en presencia de iones metálicos, característica que es mayor cuando el grado de metilación decrece.

- c) Protopectinas: Son todas las sustancias pécticas insolubles, fáciles de sufrir degradación, razón por la cual sus estructuras no son bien conocidas. Se ha sugerido que la protopectina consiste de ácidos pectínicos unidos a celulosa mediante enlaces covalentes.

En la mayoría de los tejidos vegetales las sustancias pécticas están en forma de protopectinas; sin embargo los frutos maduros son excepciones ya que tienen una parte soluble que se ha formado a partir de éstas durante la maduración; si esta parte soluble tiene alto poder gelificante entonces se le denomina *pectina natural*.

VIII. PECTINAS

Las pectinas, generalmente se extraen mediante hidrólisis ácida y suave, bajo condiciones controladas de temperatura y pH, transformándose de formas acuoinsolubles heterogéneas a formas solubles.

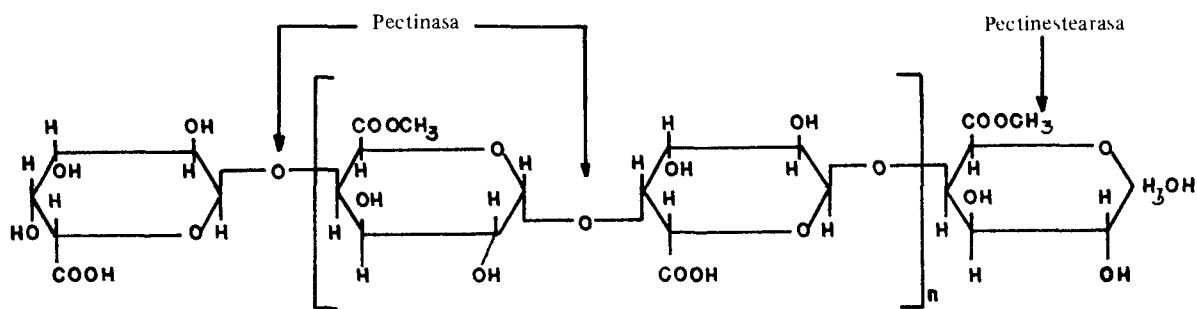


Fig. 11-7. Cadena pectínica, mostrando los sitios de acción enzimática.

La metilación afecta la estabilidad y la solubilidad del polímero. Mientras que el ácido péctico es relativamente estable, los ácidos pectínicos fácilmente se despolimerizan bajo condiciones alcalinas o neutras y aun ligeramente ácidas, para formar soluciones coloidales. La solubilidad aumenta con el grado de metilación y disminuye con el tamaño creciente de las moléculas.

Las pectinas con un bajo contenido de metoxilo (menos del 45% de esterificación) pueden formar geles, en condiciones donde otras con un mayor grado de esterificación, no lo hacen; por esta razón es útil distinguir dos grupos: pectinas altamente metoxiladas (pectinas simples) y pectinas de bajo contenido de metoxilos.

Por sus propiedades farmacológicas la pectina

se ha utilizado como medicamento antiarréico y preventivo de la constipación intestinal; también en el tratamiento de heridas, quemaduras y hemorragias, y en bacteriología, como medio de cultivo. Asimismo en la fabricación de jaleas y mermeladas, en la industria farmacéutica, en textilería, adhesivos, fibras y películas. La industria de "helados" utiliza considerables cantidades de pectina como estabilizador, espesante y para prevenir la granulación, cristalización o separación del homogenizado. Es un agente emulsificante muy útil en la industria del queso y derivados lácteos. En la industria cauchera se le emplea para revestir las partículas de caucho, evitando que éstas se separen de los constituyentes no lacticíferos.

Las fuentes naturales de pectinas son: el género *Malus* (Fam. Rosaceae) principalmente en la manzana, que la contiene hasta en un 25%. El limón y la naranja, del género *Citrus* (Fam. Rutaceae) que contiene hasta un 5,5%; los géneros *Psidium* (Fam. Mirtaceae), *Annona* (Fam. Anonaceae), *Tamarindus* (Fam. Leguminosae) y en el Cacao (*Theobroma cacao*).

- a) *Viscosidad*: Las soluciones acuosas de las pectinas de alto peso molecular son altamente viscosas, viscosidad que aumenta cuando se incrementan las cargas eléctricas sobre la misma macromolécula. La repulsión mutua de las cargas negativas resulta en un estiramiento de la cadena. Un máximo en la viscosidad se observa en el punto neutro ya que los grupos carboxilos están más fuertemente disociados. Grupos laterales voluminosos sobre las macromoléculas también pueden aumentar la viscosidad ya que al restringirse la libre rotación de los enlaces glicosídicos se produce el desenrollamiento de la cadena molecular.
- b) *Acidez*: Igual que los ácidos poliméricos en general, las pectinas no tienen una Constante de Disociación definida; ésta depende de la concentración de la solución, del grado de esterificación de los grupos carboxilo y del grado de neutralización. A menor constante de disociación, la densidad de la carga de la macromolécula aumenta y en consecuencia será mayor la magnitud de las fuerzas interiónicas.
- c) *Solubilidad en Agua*: La solubilidad de la pectina en el agua aumenta según el decre-

cimiento del largo de la cadena y de acuerdo al incremento de los grupos ésteres. Mientras que el ácido péctico es insoluble, sus derivados tales como el metil, o acetil-ésteres son solubles en agua. Grupos laterales aparentemente disminuyen la atracción intermolecular en la cadena.

IX. IDENTIFICACION DE CARBOHIDRATOS

Se logra aplicando métodos físicos, como son: la solubilidad, el punto de fusión, rotación óptica, peso molecular, difusión, presión osmótica, ultracentrifugación, etc. Los métodos químicos comprenden, entre otros, las reacciones ya mencionadas para monosacáridos y oligosacáridos: oxidación, reducción, formación de osazonas y otras, como la reacción del ácido cianhídrico, formación de fenilflavazoles, etc. Los métodos enzimáticos, son aplicables para conocer los azúcares susceptibles de fermentaciones, con formación de alcohol, el cual se separa por destilación y se titula. (Ver Cap. 26).

X. ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA DE LOS CARBOHIDRATOS

Una vez extraídos y separados se recurre a la elucidación de la estructura de los carbohidratos, la cual nos revela:

- a - La identidad del(los) azúcar(es) que constituyen el polisacárido.
- b - La longitud y tipo de cadena polimérica.
- c - La estructura piranósica o furanósica de los azúcares y también su conformación preferida.
- d - La secuencia de los grupos OH en las moléculas.
- e - La configuración a nivel del carbono anómérico.
- f - El orden de unión de los azúcares de la cadena polisacárida.

Los métodos utilizados para la determinación estructural comprenden, tanto los físicos: espectroscopía, espectrometría, cromatografía, dispersión óptica rotatoria, como los métodos químicos: metilación, oxidación con periodato, hidrólisis, acetólisis.

XI. BIOSINTESIS DE LOS CARBOHIDRATOS EN LOS VEGETALES

Las vías biosintéticas siguen un patrón general, ligado íntimamente al proceso de la Fotosíntesis (Cap. 7) y a las reacciones pertenecientes al Ciclo de Krebs (Cap. 8). Podemos esquematizar el proceso total con arreglo a la Figura 11-8. La formación de Glucosa-6-fosfato, sustancia clave, se debe tanto al proceso fotosintético como a fosforilación de la glucosa o a procesos metabólicos distintos que conducen a la formación de otras hexosas-6-fosfatos o pentosas-6-fosfatos.

Estas hexosas o pentosas se transforman en los correspondientes aldosa-1-fosfato o en monosacáridos. El paso siguiente conlleva a la reacción de la aldosa-1-fosfato con el uridin trifosfato (UTP) para originar azúcares de alto nivel energético, los azúcares uridin difosfato (UDP), de los cuales la UDP-glucosa hace de molécula patrón, sobre la que actúan diversas enzimas para formar los demás UDP-azúcares. Luego ocurre la formación de los enlaces glicosídicos entre los UDP-azúcares, originándose los oligosacáridos y seguidamente por reacciones de transglicosilación se constituyen los polisacáridos.

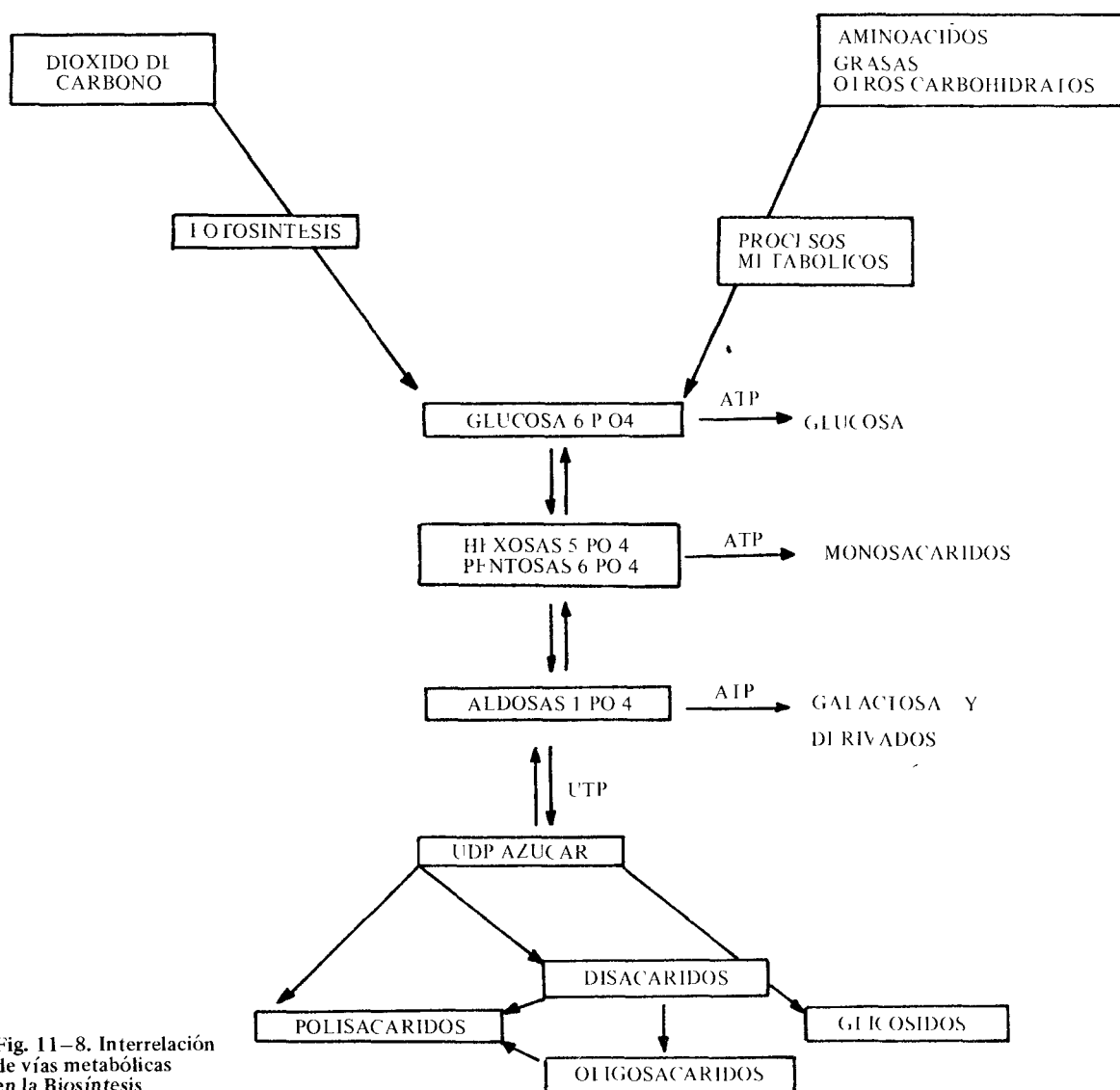
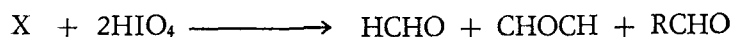


Fig. 11-8. Interrelación de vías metabólicas en la Biosíntesis de Carbohidratos.

PROBLEMAS:

1. ¿Por qué las aldohexosas son menos reactivas que los aldehídos alifáticos?
2. De acuerdo a la Figura 11-1, nombre todos los azúcares que producirán la misma osazona como lo hace la D-glucopiranososa.
2. BERNFELD, P. Biogenesis of Carbohydrates. En *Biogenesis of Natural Compounds*. McMillan Co. N. Y. 1963.
3. BOBBITT, J. M. Peryodate oxidation of carbohydrates. *Adv. Carbohydr. Chem.* 11: 1 (1956).
4. CAFFINI, N. O. Composición de Gomas y mucílagos de plantas superiores; revisión fitoquímica. *Rev. Farmacéutica*. 116: 95 (1974).



5. En base a los datos siguientes, determine cuál es la estructura del azúcar:

Azúcar como metil glicósido	Moles de HIO_4 consumido	Moles de Ácido Fórmico producido	Moles de Aldehídos formados
Metil- -D manósido	2	1	0
Metil- -D Ribósido	1	0	0
Metil glicósido de una aldohexosa	3	2	0
Metil glicósido de una aldohexosa	2	0	0

3. En una mezcla en equilibrio de glucopiranosas, ¿por qué predomina el isómero beta?
4. Desarrolle los derivados hidrocarbonados correspondientes, considerando los productos de la reacción y el consumo de HIO_4 .
5. CONCHIE, G. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. *Adv. Carbohydr. Chem.* 12: 157 (1957).
6. CORRIE, J. M. Physicochemical studies on starches. *J. Am. Chem. Soc.* 2: 262-66 (1967).
7. DAVIDSON, E. A. *Carbohydrate chemistry*. Holt, Rinehart and Winston. N. Y. 1967.
8. GIBBS, M. Carbohydrates: their role in plant metabolism and nutrition. En: F. C. Steward, Ed. *Plant Physiology*. Academic Press. N. Y. 1966.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. BANKS, W. The fine structure of amyloso. *Arch. Biochem.* 117: 674-675 (1966).
9. HANESSIAN, A. Deoxy-sugars. *Adv. Carbohydr. Chem.* 21: 143 (1966).
10. WORTH, H. G. J. The chemistry and biochemistry of pectic substances. *Chem. Rev.* 67: 465-473 (1967).

CAPITULO 12

ACIDOS ORGANICOS



El tallo y las hojas del guaritoto o pringamoza (*Jatropha urens*, Fam. Euphorbiaceae), presentan pelos rígidos urticantes, conteniendo ácido fórmico. Al simple roce con la piel producen escozor e inflamación.

I. INTRODUCCION

Son sustancias caracterizadas por una estructura general $R-COOH$, esto es, por la presencia de un grupo carboxilo al estado libre. Esta propiedad puede también presentarse en ausencia de este grupo funcional, como es el caso de fenoles y del ácido ascórbico, cuya acidez se debe a dos grupos enólicos. (Fig. 12-1).

II. ROL DE LOS ACIDOS EN EL METABOLISMO VEGETAL

En las células vegetales los ácidos están generalmente disueltos, libres o combinados como sales, ésteres o glicósidos con enlaces en hidroxilos fenólicos.

Los ácidos orgánicos desempeñan roles importantes en el metabolismo, como son: a) La participación de α -oxoácidos en la síntesis de aminoácidos y de los ácidos tricarboxílicos en el metabolismo vegetal (Fig. 12-2); b) Proveer energía respiratoria; c) Contribución del ácido fosfoglicérico en la fotosíntesis y del acetato en la biosíntesis de lípidos, policétidos y otros compuestos; d) Intervención de los ácidos alicíclicos (shikímico y quínico) en el metabolismo de los compuestos aromáticos, y e) La neutralización de cationes celulares, etcétera.

Por otra parte, el gradiente de acidez aumenta la presión osmótica celular, disminuye la transpiración y por consiguiente evita la tendencia a la resequedad. Los fenoles protegen a las plantas contra el ataque de parásitos.

Los ácidos orgánicos remueven el calcio de los complejos pécticos insolubles de los frutos en maduración, haciéndolos más solubles.

Los ácidos libres en las células, asociados con sus sales, constituyen sistemas buferizantes de función notoria, particularmente en relación a las proteínas y sobre todo a las enzimas.

III. TRANSLOCACION

La mayoría de los ácidos se han aislado de frutos, aunque se supone que gran parte de ellos se sintetizan en hojas y raíces, y de aquí son translocados. Algunos argumentos en favor de esta hipótesis son:

- La fotosíntesis no es una función muy activa en los frutos;
- Frutos desprendidos de plantas cuyos tallos han sido parcialmente desfoliados, son menos ácidos que los arrancados de tallos que han conservado sus hojas;

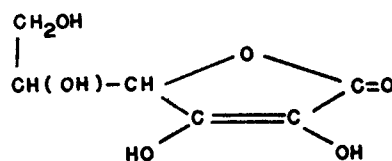


Fig. 12-1. Acido Ascórbico.

- c) Después que los frutos se han separado de la planta, no se incrementa la acidez, y
- d) En frutos que tienen en su centro el tejido vascular más desarrollado, es mayor la acidez que en el resto de tejidos externos.

Se han realizado experimentos con isótopos radioactivos, que han confirmado esta hipótesis. Por ejemplo, fósforo suministrado como fosfato a las hojas, ha aparecido en los frutos inmaduros. El ácido cítrico en las uvas, se ha demostrado que una vez sintetizado en las raíces, es transportado a los órganos aéreos, parcialmente transformado en ácido málico.

IV. CLASIFICACION

A. ACIDOS ALIFATICOS

1. SATURADOS:

Son de fórmula general $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_n \text{COOH}$. Existen en forma libre como trazas.

- a) ACIDO FORMICO: H-COOH . Volátil. Abundante en la Ortiga o Guaritoto (*Jatropha urens*. Fam. Euphorbiaceae). Extensamente distribuido, aunque en pequeñas cantidades.

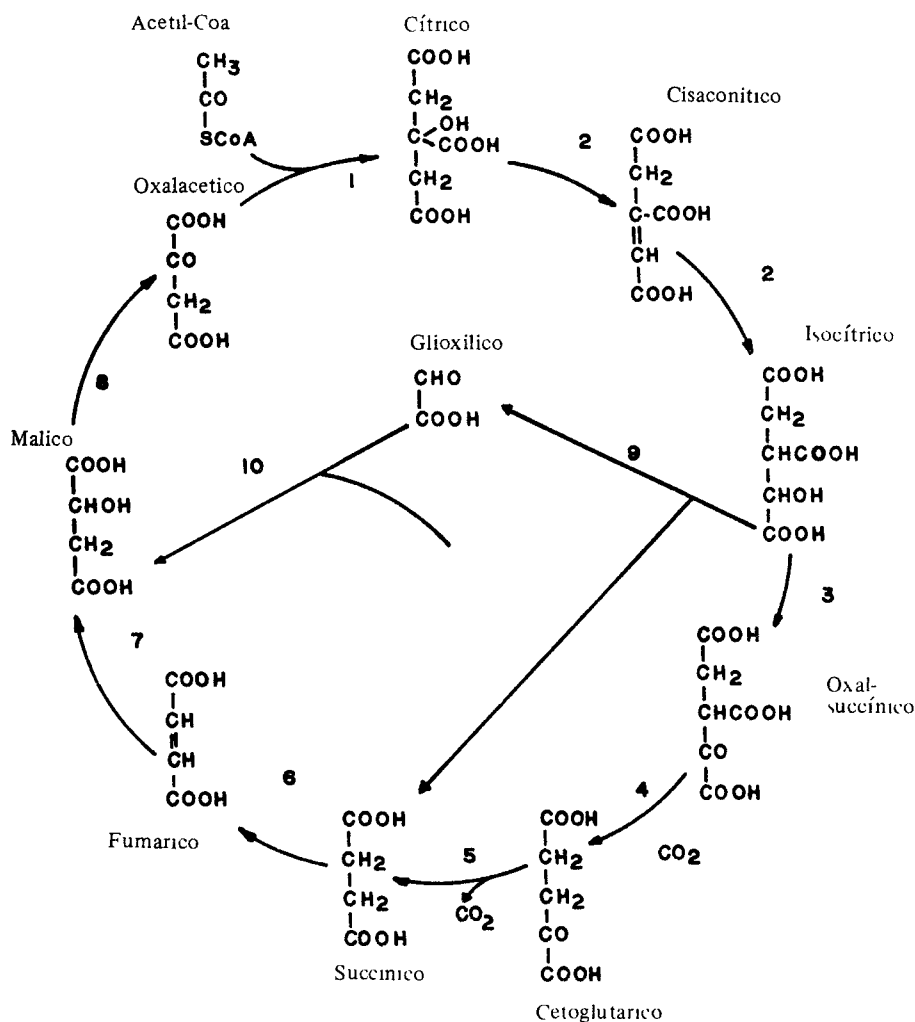
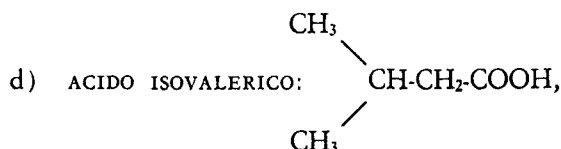


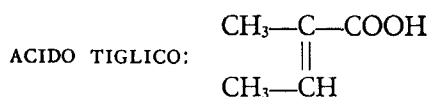
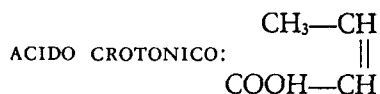
Fig. 12-2. Ciclo de Krebs o de los Ácidos tricarboxílicos.

- b) ACIDO ACETICO: $\text{CH}_3\text{-COOH}$. Volátil, generalmente esterificado. En la forma de acetilcoenzima A, está presente en todas las células.
- c) ACIDO BUTIRICO: $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-COOH}$, presente como éster volátil en las uvas (*Vitis vinifera*), y



es constituyente de la esencia de Valeriana, a la cual comunica su olor repugnante. (*Valeriana* sps.)

2. INSATURADOS:



Ambos presentes en el *Croton tiglium* (Fam. Euphorbiaceae).

B. ALIFATICOS MONOCARBOXILICOS CON OTROS GRUPOS FUNCIONALES

1. ALCOHOLES:

- a) ACIDO LACTICO: $\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$, presente en semillas de Leguminosas y frutos de Rosáceas, sobre todo;
- b) ACIDO GLICÉRICO: $\text{CH}_2\text{OH-CHOH-COOH}$. Presente como ácido fosfoglicérico en los frutos inmaduros, como producto de la fotosíntesis. Abundante en las uvas, el jugo de la remolacha (*Beta vulgaris*) y en las hojas del tabaco (*Nicotiana tabacum*), y
- c) ACIDO MEVALONICO: Es un intermediario en la biosíntesis de terpenos, esteroides y sapogeninas. (Ver Cap. 8).

2. CETONAS:

- a) ACIDO PIRUVICO: $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$. Común en la Papa (*Solanum tuberosum*), la Zanahoria (*Daucus carota*), granos de Cebada (*Hordeum*) y jugo del ajo (*Allium sativum*). En la glicólisis aparece como ácido fosfoenolpirúvico.

3. ALDEHIDOS:

- a) ACIDO GLIOXALICO: CHO-COOH . Presente en Ciruelas (*Prunus*), Manzanas (*Malus*), Uvas verdes y en el jugo de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*).

C. ALIFATICOS DI Y TRI-CARBOXILICOS

1. ACIDO OXALICO: HOOC-COOH . Profusamente difundido como sales solubles e insolubles, especialmente oxalato de calcio (Véase Microscopía, Cap. 22).
2. ACIDO SUCCINICO: $\text{HOOC-(CH}_2)_2\text{-COOH}$. También extensamente distribuido en numerosos géneros botánicos, constituyente de jugos de frutos.
3. ACIDO FUMARICO: HOOC-CH=CH-COOH . En las manzanas verdes, granos de arroz y en los jugos azucarados de la caña, remolacha y del arce (*Acer saccharum*).
4. ACIDO L-MALICO: $\text{HOOC-CH}_2\text{CHOH-COOH}$. Se ha reportado su presencia en numerosas plantas, sobre todo en frutos.
5. ACIDO D-TARTARICO: $\text{HOOC-CHOH-CHOH-COOH}$. En los frutos del tamarindo, piña, aguacate, mora, greifrut, banana, ciruela, manzana, tomate, etc.
6. ACIDO CITRICO: $\text{COOH-CH}_2\text{-HO-C-COOH-CH}_2\text{-COOH}$. Toma parte en el Ciclo de Krebs. Muy común en la naturaleza, sobre todo en frutos cítricos.
7. ACIDO ACONITICO: $\text{HOOC-CH}_2\text{-C(COOH)=CH-COOH}$. Trazas encontradas en los jugos de remolacha, caña de azúcar y tomate, entre otros.
8. ACIDO OXALACETICO: $\text{HOOC-CH}_2\text{CO-COOH}$. Muy común en las familias Gramineae y Leguminosae.

D. ACIDOS DERIVADOS DE AZUCARES

1. ACIDO SACARICO: $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_4-\text{COOH}$. Encontrado en la piña o ananas y en el látex del caucho indiano (gen. *Ficus*).
2. ACIDO MUCICO: $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_4-\text{COOH}$. Presente en la remolacha, ciruela y especies del género *Eleocarpus*.
3. ACIDO GALACTURONICO: $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_4-\text{CHO}$. Abunda en la familia Rosaceae y más que todo en la pera, melocotón, durazno y ciruela.
4. ACIDO GLUCURONICO: $\text{HOOC}-(\text{CHOH})_4-\text{CHO}$. En la manzana, ciruela y granos germinados de la cebada.

E. ACIDOS CARBOCICLICOS

MONOCARBOXILICOS

1. ACIDOS AROMATICOS: (Fig. 12-3 y 12-4).
 - a) ACIDO BENZOICO: Presente en el anís estrellado (*Illicium verum*), resina de benjuí (*Stirax benzoin*), bálsamos de Tolú y de Perú (*Myroxylon*), y corteza del ciruelo.
 - b) ACIDO SALICILICO: (hidroxibenzoico). Preferentemente se encuentra al estado de ésteres. La esencia de Wintergreen, de la *Gaultheria procumbens*, es mayormente salicilato de metilo. También en la corteza del sauce (*Salix purpurea*), en los frutos de la mora, ciruela, melocotón, albaricoque, uva, etc.;
 - c) ACIDO PROTOCATÉQUICO: (dihidroxibenzoico). Se encuentra bajo forma de ésteres. Es un constituyente de algunos taninos (Ver Cap. 17), del anís estrellado y la cebolla (*Allium cepa*) y en el curare, proveniente de especies de *Crescentia*.
 - d) ACIDO GALICO: (3, 4, 5, trihidroxibenzoico). Expandido al estado libre, y esterificado en los taninos. Se ha aislado de la hoja del tabaco, té, café, semilla del

aguacate (*Persea*), corteza de cedros (*Cedrela*) y hojas de uva-ursi;

- e) ACIDO VANILLINICO: Ocurre en el fruto de la *Vanilla planifolia*, Fam. Orchidaceae.
- f) ACIDO CINAMICO: Presente en las resinas de benjuí y del estoraque (*Liquidambar styraciflua*), bálsamos de Perú y Tolú y hojas del canelo y alcanforero (gen. *Cinnamomum*). Los alcoholes de las coníferas, coniferol y sinapiol, pueden relacionarse como derivados del ácido cinámico y se consideran precursores de la lignina de la madera. Los lignanos, dímeros C_6-C_3 , son constituyentes de la madera asociados a la lignina.
- g) ACIDO P-CUMARICO: Está en la resina de *Aloe* y de ciertos pinos. Bajo la forma de ésteres, en algunos flavonoides y antocianinas.
- h) ACIDO CAFEICO: (dihidroxicinámico) se hace presente en el café, mate (gen. *Ilex*), flores de manzanilla (gen. *Matricharia*), corteza de quina (gen. *Cinchona*) y frutos del *Crataegus*.
- i) ACIDO FERULICO: Extraído de la oleogomoresina obtenida por la incisión de la raíz y rizoma de la azafétida (*Ferula foetida*, Fam. Umbelliferae); también de la resina del *Larix europea*, Fam. Pinaceae y de la corteza del género *Catalpa*, Fam. Bignoniaceae.
- j) ACIDO CLOROGENICO: Presente en numerosas familias. Muy común en peras, manzanas, ciruelos, cerezas y melocotones (Fam. Rosaceae).

2. ACIDOS ALICICLICOS:

- a) ACIDO QUINICO: Participa en la biosíntesis de compuestos aromáticos (Ver Cap. 13). Aislado originalmente de la corteza de Quina, se ha encontrado también en las cortezas de pinos, fruto del tamarando, frutos de las Rosáceas, café, hoja de tabaco y en la banana.
- b) ACIDO SHIKIMICO: Descubierto en la badiana del Japón (anís estrellado o shikimi), es considerado como precursor de moléculas aromáticas (Ver Cap. 8). Se

ha aislado de Gimnospermas, de la manzana, pera, membrillo, fresa y grosella.

V. BIOSINTESIS

Los precursores inmediatos de los ácidos orgánicos, en general son otros ácidos o azúcares. Algunos hacen su aparición en el propio proceso de la fotosíntesis, como el ácido fosfoglicérico y otros, como los oxoácidos, se originan a partir de los aminoácidos durante la transaminación.

La biosíntesis de los ácidos orgánicos a partir de azúcares se ha demostrado suministrando glucosa radioactiva, la cual aparece luego en los ácidos de los órganos del vegetal, sobre todo en los frutos verdes o inmaduros. Suministrándole a tallos hexosas marcadas se han aislado ácidos tartárico y málico en los frutos hasta en un 25% de la producción total de metabolitos.

El ciclo de Krebs o Ciclo de los ácidos tricarbónicos (Fig. 12-2) es el principal canal para la oxidación de los ácidos en las células y principal fuente de ATP, que es la energía disponible para la fotosíntesis, a la vez que suministra muchos metabolitos intermediarios necesarios para los procesos intracelulares.

Por otras rutas del metabolismo, los ácidos orgánicos son utilizados por la célula en oxidaciones respiratorias, en la fijación de CO_2 (carboxilaciones) o descarboxilaciones para sintetizar otros ácidos.

El ácido gálico deriva, como el shikímico y

el quínico, de los productos de degradación de la glucosa (Ver Cap. 17).

El origen de los ácidos aromáticos (o ácidos cinámicos) se ha establecido según la secuencia mostrada en la Fig. 12-5. Principia con la condensación del fosfoenolpiruvato con la D-eritrosa-4-fosfato, para formar el ácido heptulosónico, el cual al ciclizarse produce el ácido 5-dehidroquínico, un intermediario en la formación del ácido shikímico, que se convierte en ácido cinámico pasando por fenilalanina.

PROBLEMAS:

1. ¿Cuál es el rol desempeñado por los ácidos orgánicos en el Ciclo del ácido cítrico?
2. ¿Por qué se presume que el ácido glicérico de la naturaleza posee la configuración D?
3. El ácido L(-)-málico se forma por la hidratación del ácido fumárico, siendo éste un metabolito extensamente distribuido en el reino vegetal. Escriba la ecuación que muestre la reacción.
4. Explique la fuerza de la acidez debido al efecto inductivo y al efecto de resonancia.
5. ¿Podría aprovecharse en un sentido práctico la acidez titulable de los frutos o la relación con su contenido de azúcar, para evaluar el grado de madurez de éstos? ¿Por qué?

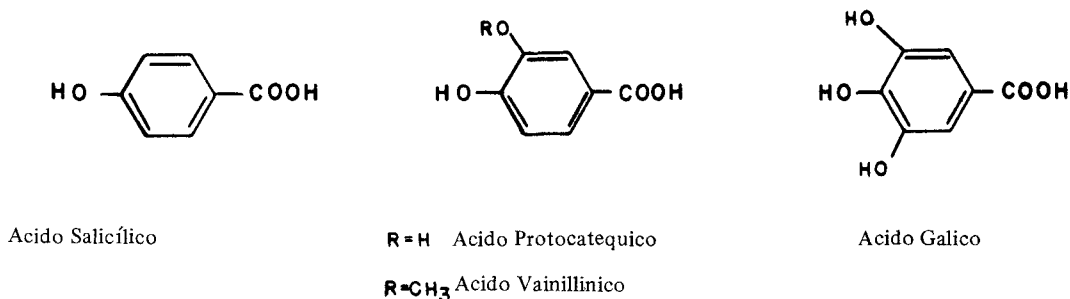


Fig. 12-3. Acido benzoico y análogos C₆ - C₁

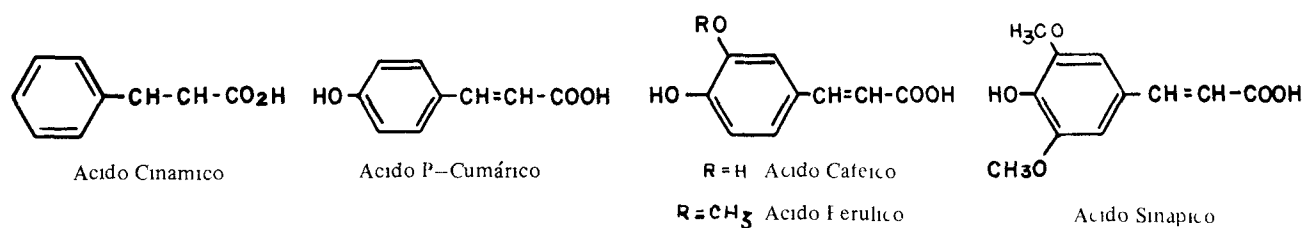


Fig. 12-4 Acido cinamico y sus analogos C₆ C₃

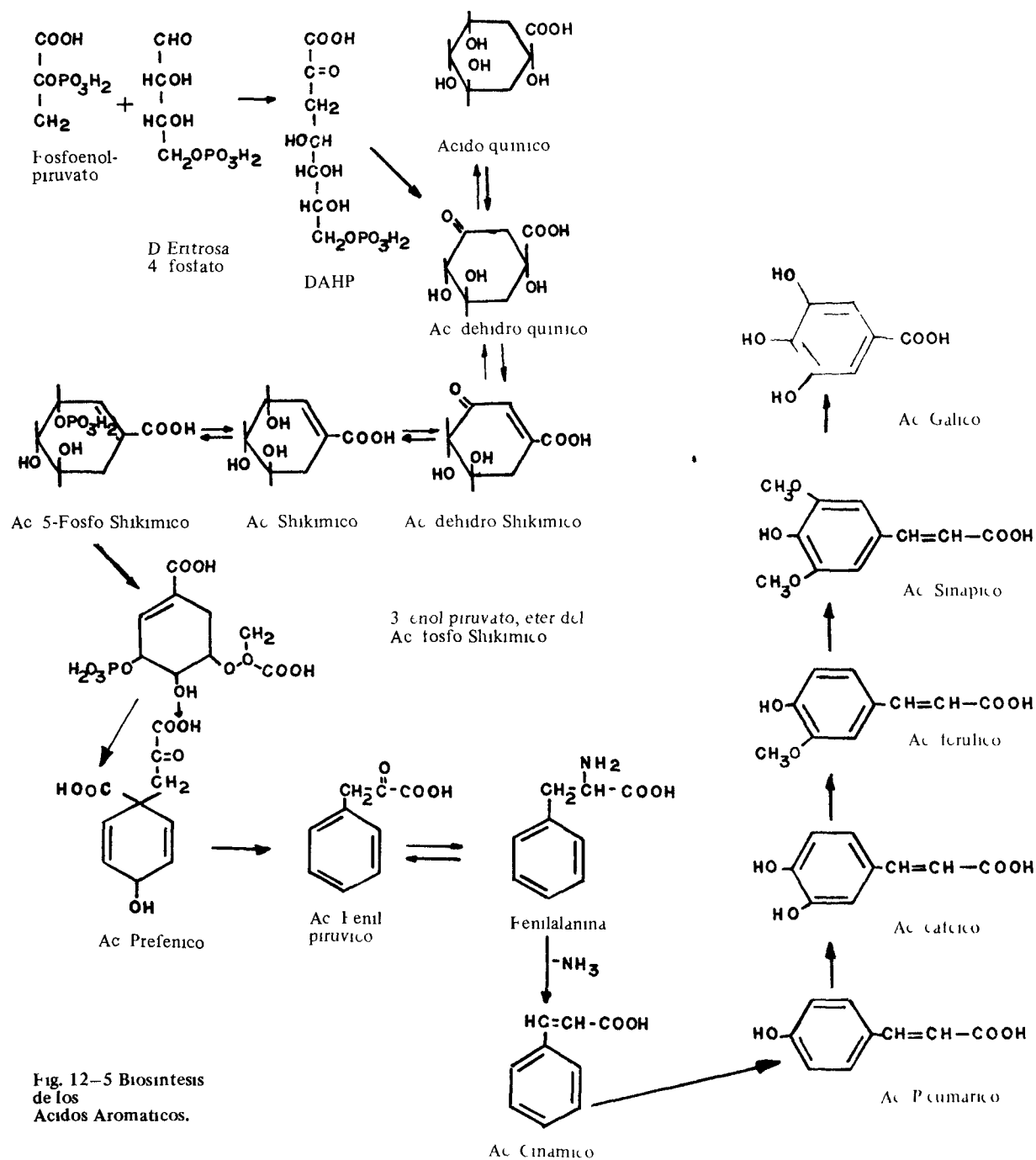


Fig. 12-5 Biosíntesis de los Ácidos Aromáticos.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. AGRICULTURAL RESEARCH SERVICE. *Organic Acids in Higher plants*. U. S. Deptm. of Agriculture. Washington, D.C., 1960.
2. DAVIES, D. D. Organic metabolism in Plants. *Biol. Rev.* 34: 407 (1959).
3. EL-BASYOUNI, S. Z. The biosynthesis of hydroxybenzoic acids. *Phytochemistry* 3: 485 (1961).
4. HATANAKA, S. Identification of 2-amino-4,5-hexadieonic aci dfrom *Amanita pseudoporphyria*. *Lloydia* 38: 273 (1975).
5. HATCH, M. D. Metabolism of malonic acid and its α -substituted derivaties in plants. *Plant Physiol*, 37: 121 (1962).
6. KREBS, H. A. The tricarboxilic acid cycle. Greenberg, D. M. En *Metabolic pathways*. Vol. I. Academic Press, N. Y., 1960.
7. WALKER, D. A. Pyrurate carboxilation and plant metabolism. *Biol. Rev.* 37: 215 (1962).
8. WANG, D. Nonvolatile Organic Acids. En L. P. Miller (Edit). *Phytochemistry*, Vol. III, p. 74-111. Van Nostrand Reinhold Co. N. Y., 1973.
9. WALLACE, J. A survey or benzoic and cinnamic acids o the *Cycadaceae*. *Amer. J. Bot.* 59: 1 (1972).
10. WHITEHEAD, D. C. Identiation o p-hydroxybenzoic, vanilic, p-coumaric and ferulic acids in soils. *Nature* 202: 417 (1964).

CAPITULO 13

ALCALOIDES



Esclerocios del Ergot (*Claviceps purpurea*) se desarrollan sobre las espigas del centeno. Oficialmente se requiere que la cantidad de alcaloides totales aislados del hongo, no sea menor del 0.15%, calculados como ergotoxina. Dichos alcaloides son agentes medicinales con significativa acción farmacológica.

I. DEFINICION

Estas sustancias, a pesar de ser estudiadas como un grupo, no presentan homogeneidad total desde el punto de vista químico, bioquímico o fisiológico. El término alcaloide (álcali débil), fue desde un principio aplicado a la mayoría de las sustancias básicas de origen natural.

Si consideramos una connotación global, podemos definirlos como compuestos orgánicos conteniendo uno o más átomos de Nitrógeno, generalmente en anillo heterocíclico y con actividad fisiológica específica.

A partir del año 1804, cuando Steurner aisló la morfina del opio, se han estudiado millares de alcaloides de origen vegetal cuyas estructuras químicas han sido dilucidadas. Asimismo, la síntesis química se ha logrado para la gran mayoría, aunque la fuente natural prosigue siendo convenientemente tomada en cuenta.

II. CARACTERISTICAS GENERALES

- a) Por lo común, presentan un nitrógeno heterocíclico, como amina primaria ($R-NH_2$), secundaria (R_2-NH) o terciaria (R_3-N). El grado de basicidad varía notablemente dependiendo de la estructura de la molécula y de la presencia y localización de grupos funcionales. Los compuestos con nitrógeno cuaternario poseen propiedades químicas muy diferentes;
- b) Exhiben actividad farmacológica significativa y específica;

- c) La mayoría son metabolitos secundarios que derivan biosintéticamente de algunos aminoácidos, excepto los pseudo-alcaloides, las purinas y adenina;
- d) Las bases vegetales como metil, trimetil y alquil-aminas, colina y betaínas, se denominan aminas biológicas o protoalcaloides.

III. ROL DE LOS ALCALOIDES EN LAS PLANTAS

La formación de alcaloides en las plantas puede considerarse como un proceso metabólico que involucra el desarrollo de reacciones bioquímicas, comenzando con sustancias esenciales y finalizando en compuestos complejos. Las funciones de los alcaloides en la fisiología celular, no se conocen cabalmente, pero algunas de ellas se pueden mencionar:

- a) Son particularmente activos en el metabolismo vegetal;
- b) Son depósitos para síntesis proteicas y estimulantes o reguladores de actividades tales como crecimiento, metabolismo y reproducción;
- c) Actúan como núcleos de coenzimas u hormonas;
- d) Pueden funcionar como fuentes desintoxicantes en procesos de metilación, condensación, cierre de anillos, etc.;
- e) Son sustancias de reserva capaces de proveer nitrógeno y otros elementos necesarios para la economía celular.

IV. DISTRIBUCION EN EL REINO VEGETAL

Hasta el presente, se han podido aislar más de tres mil alcaloides tanto de plantas inferiores (algas, hongos, licopodios, equisetos) como de las más avanzadas filogenéticamente. El tenor de alcaloides varía entre límites bastante extensos que van desde trazas, hasta un 20%. Entre las plantas vasculares las familias más ricas en alcaloides son Apocinaceae, Papaveraceae, Solanaceae, Rubiaceae, Ranunculaceae, Leguminosae, Liliaceae y Amaryllidaceae. Alcaloides de moléculas complejas limitan su presencia a determinados géneros, especies, familias o comunidades, para los cuales son específicos.

V. LOCALIZACION EN LOS ORGANOS VEGETALES Y TRANSLOCACION

Los alcaloides generalmente, se encuentran al estado de sales de los ácidos orgánicos, oxálico, cítrico, málico, tartárico, acético, tánico y succínico, entre otros. Se les halla en distintos órganos: semillas, como en la cola y la nuez vómica; hojas, belladona y tabaco; frutos, pimienta y cicuta; órganos subterráneos, ipeca, veratro, rauwolfia y acónito; cortezas, quina, granada y yohimbe.

La elaboración de alcaloides en la planta, por lo común, no está restringida a órganos específicos en las primeras etapas de su vida, pero con el correr del tiempo sí puede acontecer así. En algunos casos, hay fluctuaciones del contenido alcaloidal en los distintos órganos vegetales durante los períodos de crecimiento y también entre el día y la noche.

En las células, están ubicados los alcaloides en las vacuolas de tejidos embrionarios, epidermis, parénquimas adjuntos al tejido vascular y vasos laticíferos. Cuando se depositan en un órgano dado, no necesariamente se han formado allí, puesto que ocurren translocaciones de un órgano a otro, como p. Ej.: es el caso de especies de la Familia Solanaceae, en las cuales los alcaloides se forman en las raíces y luego son llevados rápidamente a las hojas, donde se acumulan. Experimentalmente se han injertado ramas de *Atropa* a tallos de *Nico-*

tiana; tiempo después se ha encontrado que la nicotina se ha distribuido en las partes aéreas de la *Atropa*, lo cual denota que los metabolismos secundarios están en constante cambio durante el crecimiento de la planta. Muchas especies productoras de alcaloides presentan quimiovariedades y muestran tendencias a fabricar diferentes tipos de estructuras. En el caso de la Adormidera, los alcaloides opiáceos aparecen en el látex del fruto, pero están ausentes en las semillas. En el Cólchico, ocurren tanto en las semillas como en el tallo. En las Quinas, los alcaloides se acumulan en la corteza.

VI. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

1. En los tejidos vegetales los alcaloides se hallan en forma libre o como sales, de sabor amargo.
2. Generalmente, los alcaloides oxigenados son sólidos, cristalizables. Los no oxigenados son líquidos a temperatura ordinaria, volátiles, arrastrables por vapor de agua y de olor fuerte. Tal es el caso de la nicotina, esparteína, conina, arecolina, pilocarpina, pelletierina e higrina.
3. La gran mayoría ostenta color blanco o son incoloros. Algunos son coloreados, como la berberina (amarillo) y la sanguinarina (rojo), las betaxantinas (amarillos).
4. La solubilidad varía considerablemente, de acuerdo con las diferencias estructurales. Sin embargo, podemos afirmar que las bases libres son muy poco solubles en agua pero sí lo son en solventes orgánicos; las sales, ofrecen características opuestas.
5. La mayoría poseen poder rotatorio. En la naturaleza ocurren las formas *d* y *l*, siendo ésta última la forma fisiológicamente activa; sin embargo, existen bases dextrorrotatorias que también lo son, como, por ejemplo, la quinina, forma (—) y su isómero la quinidina, forma (+); la primera antimalárico, mientras que la quinidina se utiliza principalmente por su acción para restaurar la arritmia cardíaca.

6. Alcalinidad:

Las solubilidades relativas y la interconversión de las bases y sus correspondientes sales constituyen un importante principio en el cual se basan una variedad de métodos de extracción y separación. Este grado de alcalinidad es variable, ya que aparte del carácter básico por la disposición electrónica del nitrógeno en la molécula, las cadenas laterales y las sustituciones en el núcleo contribuyen a los grados diferentes de alcalinidad entre los diversos alcaloides, diferencias que se reflejan en los valores de pK_a . Las bases débiles (aquellos alcaloides que tienen valores bajos de pK_a) requerirán un medio más ácido para formar sales, que los alcaloides fuertemente básicos (con un alto valor de pK_a). Por consiguiente, en un medio débilmente ácido algunos alcaloides fuertemente básicos pueden convertirse a su forma sal reaccionando con el ácido presente, mientras que los alcaloides más débiles, pueden todavía permanecer en su forma básica libre. Esta característica algunas veces se utiliza en el aislamiento de algún alcaloide en particular o para la separación de alcaloides con valores de pK_a muy similares comparados con otros que tengan un valor de pK_a más alto o mucho más bajo.

7. Sensibilidad a la luz y al calor:

Muchos alcaloides se descomponen o degradan bajo la acción de temperaturas superiores de 70°C durante excesivo tiempo, sensibilidad que es variable. La descomposición o degradación se sucede más fácilmente cuando el alcaloide está en solución, razón por la cual se acostumbra evaporar los extractos al vacío y desecarlos sobre un agente secante, como cloruro de calcio o pentóxido de fósforo.

VII. DETECCION

1. PRECIPITACION POR REACTIVOS:

La mayoría de los alcaloides en cantidades del orden de los 10 a 100 microgramos en solución, pueden formar turbidez o precipitar con ciertos reactivos. Esto se aprovecha para detectar su presencia en los extractos crudos vegetales y para comprobar si en una etapa

particular del proceso de extracción, el contenido alcaloidal ha sido agotado suficientemente. Una respuesta negativa (no precipitación o turbidez) indica ausencia de alcaloides, pero un test positivo pueda que no se deba realmente a la presencia de alcaloides sino a otros compuestos. Una gota de solución alcaloidal reaccionando con una gota de un reactivo precipitante apropiado forma microcristales característicos que ayudan a la identificación alcaloidal. Los reactivos más comúnmente usados, y cuya preparación se detalla en el Apéndice F, son:

- Reactivo de Mayer (yodo mercurico potásico): produce precipitados de color blanco cremoso;
- Reactivo de Dragendorff (yoduro de bismuto y potasio): precipitados anaranjado rojizo;
- Reactivo de Bouchardat (yodo en yoduro): marrón rojizo;
- Reactivo de Hagger (solución saturada de ácido pícrico): color amarillo;
- Reactivo de Bertrand (ácido fosfotúngstico): color blanco amarillento.

La caféina y algunos otros alcaloides no precipitan con estos reactivos, por lo cual estas pruebas deben aplicarse con un criterio riguroso.

2. REACCIONES ESPECIFICAS CROMATICAS:

Grupos de alcaloides producen coloraciones características con ciertos reactivos, y bajo condiciones standarizadas la intensidad del color está en relación lineal con la concentración alcaloidal, característica que se utiliza para la estimación cuantitativa. Algunos de estos reactivos son tan sensibles que necesitan sólo de microgramos de sustancias para evidenciar su presencia.

- Acido nítrico concentrado: con la colchicina produce coloración violeta y con la brucina roja;
- El ácido sulfúrico con p-dimetilaminozenbaldehído, en presencia de alcaloides indólicos produce una coloración azul seguida de violeta o rojo. Este es el conocido reactivo de Wasicky;

- c) El reactivo de Marquis (ácido sulfúrico concentrado con una gota de formaldehído al 40%) produce coloración violeta con la morfina; con la papaverina da una gama de coloraciones azul-violeta-verde-marrón;
- d) El reactivo de Mandelin (ácido sulfovánadico), con la estricnina produce coloración violeta.

VIII. CARACTERIZACION

Se utilizan constantes físicas de las bases o sus sales: punto de fusión, punto de ebullición, rotación óptica, solubilidad, cristalografía y espectrometría.

Los métodos químicos se basan en la preparación y caracterización de las sales y derivados alcaloides. La naturaleza del Nitrógeno se determina por estudios degradativos mediante la metilación exhaustiva o degradación de Hoffman y la oxidación de Kuhn-Roth para remover las cadenas laterales de carbonos.

MÉTODOS DE DEGRADACION:

Degradación de Hoffmann:

También denominada metilación exhaustiva de Hoffman, es importante en la química de los alcaloides, ya que por este método se abren los anillos heterocíclicos, con eliminación del nitrógeno, pudiéndose estudiar la naturaleza del esqueleto carbonado del alcaloide. El procedimiento consiste en reducir el anillo heterocíclico (si es insaturado) y luego convertirlo en sal cuaternaria, la cual se calienta, perdiendo agua. El hidrógeno β con respecto al Nitrógeno, se pierde. El proceso se repite con el producto hasta que se haya efectuado la remoción del nitrógeno, dejando el hidrocarburo, que se isomeriza a un dieno conjugado (Ec. 13-1). El método no funciona si el B-hidrógeno está ausente.

Cuando las B-hidroxilaminas se someten a la degradación de Hoffman, se forma un epóxido, con la inversión de la configuración en el carbono asimétrico. (Ec. 13-2).

Oxidación de Kuhn-Roth:

Es el método conveniente para remover la

cadena lateral de los alcaloides, como ácido acético. (Ec. 13-3).

Reacción de Schmidt:

Es consecuencia de la reacción anterior. El ácido acético obtenido se hace reaccionar con azida de sodio y H_2SO_4 . El CO_2 desprendido se recibe en agua de barita, y la metil-amina se reacciona con ácido benzoico para obtener benzamida. Podemos marcar el CH_3 de la cadena o el grupo $COOH$, y obtendremos la radioactividad en la benzamida o en el CO_2 , respectivamente. (Ec. 13-4).

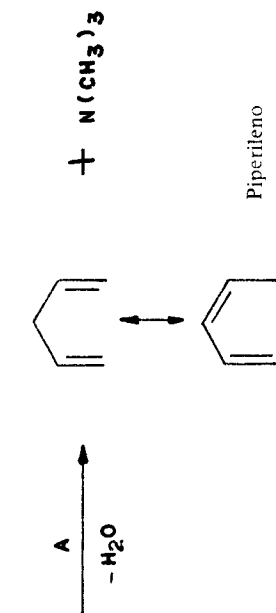
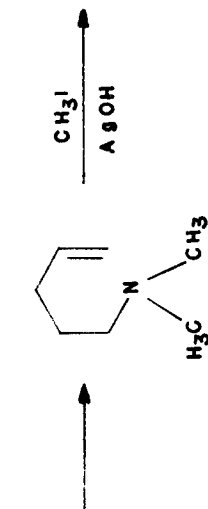
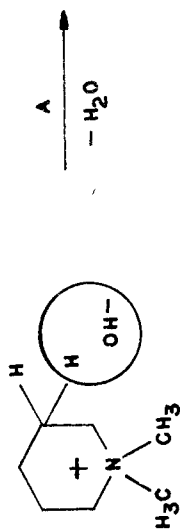
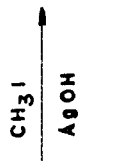
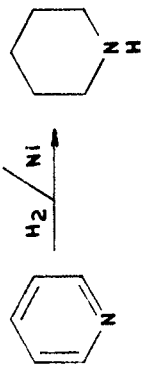
IX. ACCION FARMACOLOGICA

La acción farmacológica de los alcaloides es muy amplia y específica, de acuerdo principalmente, a la estructura molecular de cada uno. Los alcaloides son sumamente activos, aun en cantidades del orden de las gammas. (Ver *Apéndices A y B*).

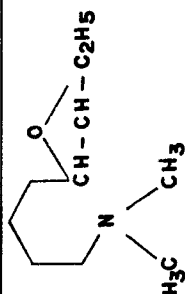
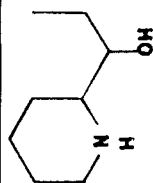
X. NOMENCLATURA

Las denominaciones para designar los alcaloides han sido propuestas por razones de diversa índole:

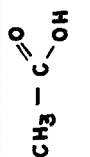
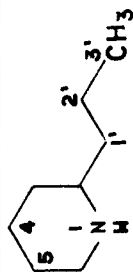
- a) Según el nombre del género botánico; tal es el caso de la atropina, extraída de la *Atropa belladonna*; conina, del *Conium maculatum*; berberina, de la *Berberis officinalis*; yohimbina, del género *Yohimbe*; veratramina, del género *Veratrum* y hiosciamina, del género *Hioscyamus*;
- b) Según la especie botánica que los produce: la cocaína, de la especie *Erythroxylon coca*; canadina, de la *Hidrastis canadensis*; boldina, del *Peumus boldus*;
- c) Del nombre común de la planta: ergotamina, del Ergot; quinina, de la Quina; cafeína, del Café; gramina de ciertas gramíneas y la arecolina de la nuez de Areca;
- d) Atendiendo a la actividad fisiológica del propio alcaloide: morfina, que produce narcosis; emetina, que es emética; la cefalina, utilizada contra la cefalea;
- e) Ocasionalmente se le da el nombre de



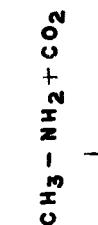
[Ec. 13-1]



[Ec. 13-2]



[Ec. 13-3]



[Ec. 13-4]

algún personaje involucrado en la historia de la planta; por ejemplo, la pelletierina, por Pelletier; nicotina, en nombre del embajador francés Jean Nicot de Villemain; cinchonina, por la Condesa de Cinchon (Ver Cap. 2).

XI. SISTEMAS DE CLASIFICACION

Varían de acuerdo a diversos criterios; algunos toman en cuenta un enfoque farmacodinámico; otros, sugieren considerar grupos de alcaloides que se corresponden con sus precursores biosintéticos tomados con puntos de partida: fenilalanina, triptófano, ornitina, lisina, ácido mevalónico, ácido antranílico, xantina, ácido nicotínico, etc. Por último, la clasificación que atiende a la estructura molecular, donde hallamos ciertos núcleos que son parentales para una gran mayoría de alcaloides (Fig. 13-1). Estas clasificaciones, generalmente excluyen a las aminas simples, purinas, betaínas, colina y otras bases de importancia biológica, por considerarlas metabolitos de carácter universal, primarios.

XII. CLASIFICACION BIOSINTETICA

1. Derivados de la Ornitina: atropina, cocaína, nicotina, necina, hiosciamina, etc.
2. Derivados de la Lisina: anabasina, pelletierina, lupinina, esparteína.
3. Derivados de la Fenilalanina y Tirosina: emetina, colchicina, efedrina, mescalina, papaverina, morfina, codeína y otros alcaloides del opio.
4. Derivados del Triptófano: psilocibina y eserina.
5. Derivados del Triptófano con participación del Acido Mevalónico: serpentina, estricnina, reserpina, ácido lisérgico y sus derivados, catarantina y los alcaloides del tipo Aspidosperma e Iboga.
6. Derivados del Acido Antranílico: Acridina, ciclopenina.
7. Derivados de la xantina: cafeína, teobromina, teofilina.

Los grupos CH_3 y C-CH_3 encontrados en la gran mayoría de alcaloides se derivan por una transferencia directa a partir del S-adenosil-metionina.

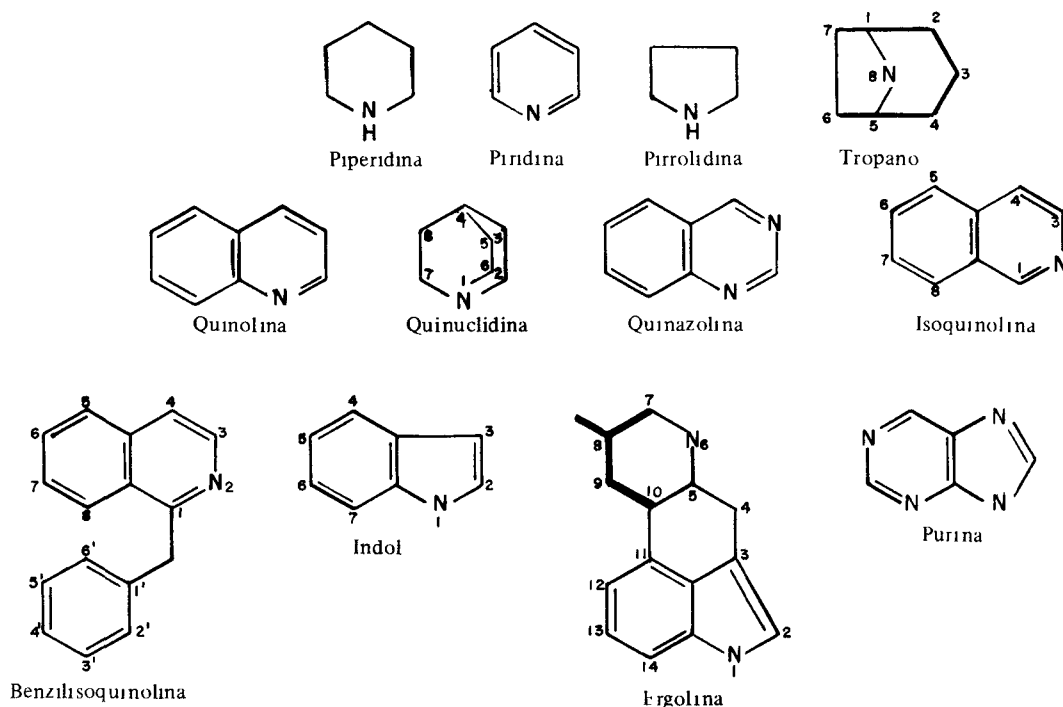


Fig. 13-1. Núcleos parentales alcaloides.

XIII. CLASIFICACION SEGUN LA ESTRUCTURA MOLECULAR ALCALOIDES NO HETEROCICLICOS

Consideramos aquí las sustancias denominadas *protoalcaloides*, derivadas de la beta-feniletilamina y cuyo átomo de nitrógeno está fuera del sistema heterocíclico. Están relacionados biogenéticamente con los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y 3-4 dihidroxi-fenilalanina. Merecen especial atención:

- La especie *Ephedra sinica* (Fam. Gneta-ceae) popularmente conocida en China como Ma-Huang. Produce los alcaloides ópticamente activos: (—)-efedrina y (+)-pseudoefedrina ambos diastereoisómeros, interconvertibles, que sólo difieren por la configuración del carbinol. La (—) norefedrina y la (—)-N-metilefedrina son derivados de la (—)-efedrina. La pseudoefedrina, es una base más fuerte (pKa 9.8) que la efedrina (pKa 9.5). La mayor basicidad de la pseudoefedrina se explica, según las configuraciones, por el puente de hidrógeno entre los grupos vecinos OH y NHCH₃, lo que hace más estable al ácido conjugado; mientras que en la efedrina, este puente tiene dificultades en formarse por el impedimento entre los voluminosos grupos fenil y metil (Fig. 13-2).
- Hordenina*: Aislada de la Cebada germinada (*Hordeum vulgare*, Fam. Grami-neae) y de la *Anhalonium fissuratum*

(Fam. Cactaceae). Tiene alto pKa, por ser amina terciaria alifática;

- Mescalina*: Contenida en el *Peyote* o *Mez-cal* (*Lophophora Williamsii*, Fam. Cacta-ceae) y *Opuntia Cylindrica*, es responsable de la actividad alucinógena de éstos y otros cactus (Ver Cap. 19).
- Dopamina*: Presente en el pericarpio de la banana o cambur (*Mussa paradisiaca*, Fam. Mussaceae) (Ver Cap. 19).

ALCALOIDES HETEROCICLICOS

A. NUCLEO DE LA PIRIDINA-PIPERIDINA

- Piperina* y *Chavicina*: Son isómeros aislados de la pimienta (*Piper nigrum*, Fam. Piperaceae), ya del fruto inmaduro (pimienta negra) o maduro descortezado (pimienta blanca). El contenido de piperina, isómero *trans-trans*, va del 5 al 10% aproximadamente. Su pKa es 2.1 y por ende, es una base débil. La chavicina, isómero *cis-cis*, es responsable del sabor pungente del fruto. Estos compuestos pueden considerarse también como derivados fenil propánicos, siendo ambos alcaloides las amidas correspondientes de los ácidos pipérico y chavícico con la piperidina (Fig. 13-3).
- Coniina*: Es el alcaloide de mayor proporción en la Cicuta (*Conium maculatum*, Fam. Umbelliferae). Químicamente, es el α -propil-piperidina. Al estado natural es

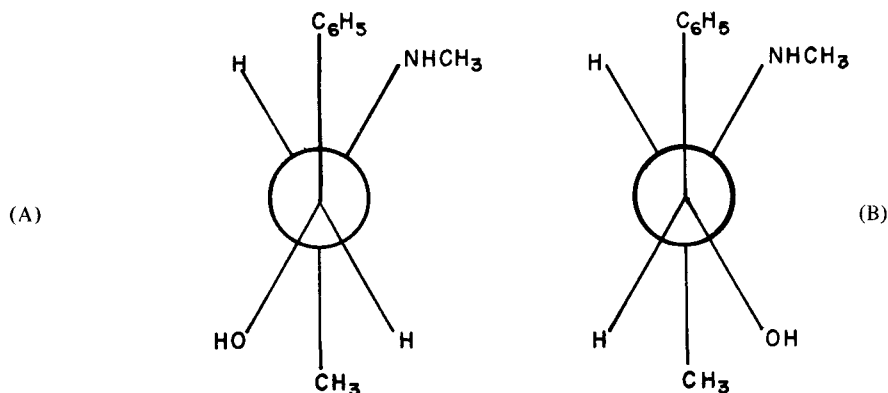
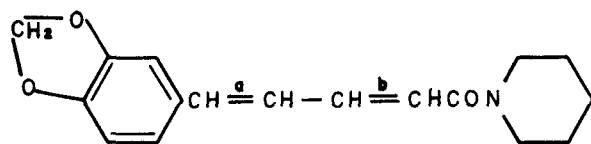


Fig. 13-2: (A): Efedrina; (B): pseudoefedrina.



Piperina (a,b = trans)

Chavicina (a,b = cis)

Fig. 13-3. Alcaloides de la Pimienta.

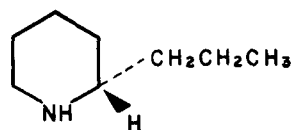


Fig. 13-4. Coniina,
extraída
de la Cicuta.

un líquido aceitoso de olor penetrante, no oxigenado, fuertemente básico (pKa 11.25), arrastrable por vapor de agua. Es una amina secundaria, ópticamente activa, que se presenta en la naturaleza en sus formas dextro y levo (Fig. 13-4).

La γ -coniceína es también líquida. La cohindrina y la pseudoconhindrina, son los derivados hidroxilados sólidos (alcoholes secundarios) de los alcaloides anteriores;

- c) *Pelletierina*: Este alcaloide y sus isómeros son líquidos aceitosos. La (—)-pelletierina es una aminocetona secundaria; es la forma levo de la isopelletierina, la cual es una base ópticamente inactiva (d,l pelletierina). Se extrae del granado (*Punica granatum*, Fam. Punicaceae).
- d) *Lobelina*: Es una amina terciaria, sólida, con pKa 10.5, ópticamente activa, con grupos carbonilo y OH secundario. La lobelanidina es un ión por reducción, mientras que la lobelanina es una dicetona. Ambas son compuestos meso y por ende ópticamente inactivos, aislados del género *Lobelia*, Fam. Lobeliaceae;
- e) *Alcaloides del Tabaco*: Extraídos de especies del género *Nicotiana* (Fam. Solanaceae), han sido investigados profusamente.

Nicotina: Es una sustancia líquida, volátil, higroscópica, incolora pero que por exposición al aire se torna oscura. Está presente en la *Nicotiana tabacum* y *N. rústica* y en los géneros *Datura* y *Duboisia* (Fam. Solanaceae) y otras especies no relacionaadas filogenéticamente como el *Sedum acre*, *Lycopodium clavatum*, *Equisetum arvense*, *Mucuna prunilus* y *Withania somnifera*. El anillo piridínico

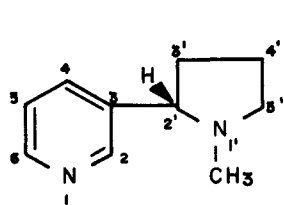
se une por la posición β a un anillo pirrolidínico o piperidínico, en α (Fig. 13-5). Estructuralmente la molécula tiene dos centros básicos, uno en el anillo piperidínico y otro en el pirrolidínico; en éste, el nitrógeno es más básico (pKa 8.2) que en el primero (pKa 3.4). Entre otros alcaloides del tabaco están la nicotirina y la anabasina, aceites incoloros; esta última también es producida por la *Anabasis aphylla* (Fam. Chenopodiaceae) y la *Nicotiana glauca*. La nornicotina es el homólogo desmetilado (Fig. 13-5).

- f) *Arecolina*: Es un líquido incoloro, de pKa 7.5, ópticamente inactivo, extraído de la *Areca catechu* (Fam. Palmae). Su hidrólisis produce un compuesto anfótero, la arecaidina, un ácido dicarboxílico que al esterificarse con metanol reproduce la arecolina;
- g) *Muscopiridina*: Aislada del almizcle del antílope y relacionada con la muscona; es ópticamente activa;
- h) *Pinidina*: Producida por ciertos pinos que, como característica de excepción, carecen de los terpenos bicíclicos universales α y β pincenos y 3-careno (Fig. 13-6).

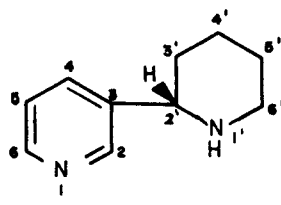
B. NUCLEO DE LA PIRROLIDINA Y PIRROLIZIDINA

La pirrolidina (tetrahydro pirrol) posiblemente se origina en la naturaleza a partir de la prolina o sus relativos más simples, la ornitina y el ácido glutámico.

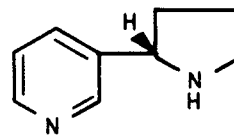
- a) Los alcaloides más representativos de este grupo son los extraídos de las hojas de *Coca* (*Erythroxylon coca*, Fam. Erythroxylaceae): higrina, higrolina y cuscohigrina, todos conocidos por la simple



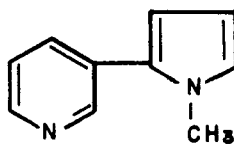
(-) Nicotina



(-) Anabasina



(-) Nornicotina



Nicotirina

Fig. 13-5. Alcaloides del Tabaco.

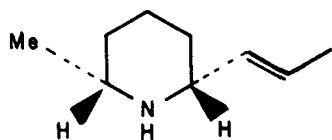
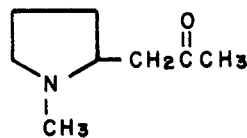
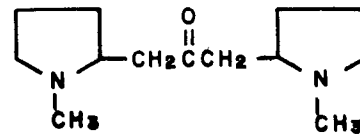


Fig. 13-6. Pinidina.

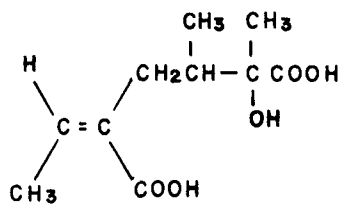


(±) Higrina

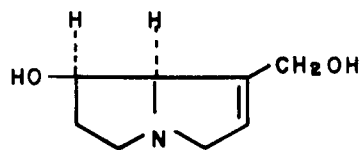


Couscohigrina

Fig. 13-7. Higrinas contenidas en las hojas de Coca.

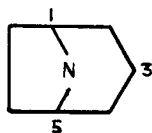


(A)

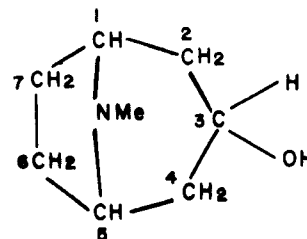
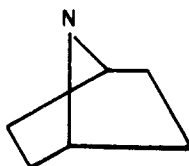


(B)

Fig. 13-8. (A): Acido senécico. (B): Retronecina.



(A)



(B)

Fig. 13-9. (A) Esqueleto del Tropano. (B): Tropina.

denominación de *higrinas*, derivados de la N-metil-pirrolidina (Fig 13-7)

La higrina es un alcaloide terciario líquido, monocíclico, aminocetonico. La cuscohigrina es una diaminocetona ópticamente inactiva, con dos N metilos idénticos. Por oxidación ambos alcaloides producen la (—)-metilprolina, lo que demuestra que el carbono asimétrico posee la misma configuración en ellos. La higrina es un alcohol secundario.

Otros alcaloides pirrolidínicos son la trigonelina, en el Café (*Coffea arabica*) y la estaquidina en la Soja (*Glycine soja*)

b) *Alcaloides de la Pirrolizidina*

Químicamente son ésteres de amino alcoholes, dioles esterificados con diversos ácidos en uno a ambos grupos hidroxilos. Los alcoholes se denominan *nectinos* y los ácidos, generalmente dicarboxílicos, se les llama ácidos *nécticos*

Se encuentran en diversas familias siendo las más estudiadas Compositae (gen. *Senecio*), Leguminosae (gen. *Crotolaria*) y Boraginaceae. El representante más conocido de este grupo es la retronecina. (Fig 13-8)

C. NUCLEO DEL TROPANO

Los alcaloides tropanicos se han aislado en diversas familias botánicas principalmente Solanaceae, Convolvulaceae, Erythroxylaceae y Dioscoreaceae.

El tropano es un anillo bicíclico formado por la condensación de la N-metil pirrolidina con la piperidina (Fig 13-9)

La Tropina (o Tropanol) es el derivado 3-OH del Tropano y esencialmente es la porción básica de estos alcaloides, es ópticamente inactiva, base fuerte (pKa 10.5) con un plano de simetría donde descansan el H y OH del grupo CHOH y también el grupo N-CH₃ (Fig 13-9)

El ácido trópico se comporta como ácido β-OH carboxílico, que al deshidratarse produce ácido atrópico (α fenilacrílico) (Fig 13-10)

Estructuralmente, estos alcaloides son ésteres de la base bicíclica Tropina con un ácido orgánico (benzoico, cinámico, verátrico, tíglico, isovalérico, etc).

a) *Atropina e Hiosciamina* Respectivamente, son los ésteres del (+) y del (—) —ácido trópico, con la tropina, en otras palabras, la atropina es la forma racémica de la (—)—hiosciamina. Son fuentes naturales, los géneros *Atropa*, *Datura* e *Hyoscyamus* (Fam Solanaceae)

La atropina se comporta como una base muy fuerte con pKa 10, ópticamente inactiva. Ambos alcaloides son fácilmente hidrolizables en soluciones acuosas ácidas o alcalinas para formar tropina y ácido trópico (Fig 13-11)

b) *Hioscina o Escopolamina* Este alcaloide, juntamente con la hiosciamina, está presente, entre otros, en los géneros *Datura*, *Scopolia* e *Hyoscyamus* Fam Solanaceae. Es una base más débil (pKa 7.6) que la hiosciamina, aunque ambas muestran gran similitud en su comportamiento químico. La hidrólisis alcalina de la hioscina produce ácido trópico y la base llamada es copolina (Fig 13-11)

c) *Cocaína* El núcleo de la ecgonina se produce cuando se introduce un grupo carboxilo en la Tropina, o sea que químicamente se corresponde a la tropina 2 ácido carboxílico. La cocaína es, entonces, la metil-benzoílecgonina, donde la función alcohol del pseudotropanol está esterificada con el ácido benzoico (Fig 13-12). Generalmente, está acompañada de otros alcaloides tales como las *truxillinas* (α y β), también denominadas *cocaminas* (metil-truxillil-cocaínas), donde la esterificación viene dada por los ácidos α ó β truxílicos o bicinámicos (isómeros *cis* y *trans*). La (—) cocaína es una base fuerte de pKa 8.7, con dos grupos éster, y que mediante hidrólisis con ácido clorhídrico diluido y caliente produce ecgonina, metanol y ácido benzoico. Posee cuatro carbonos asimétricos, pero debido a la restricción que impone el puente en el anillo, el número de isómeros se reduce a ocho ópticamente activos o cuatro racémicos (Ver Cap 19)

d) *Pseudopelletierina* Es una amina terciaria derivada de la tropinona, con un oxígeno en un grupo carbonilo, considerán-

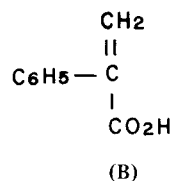
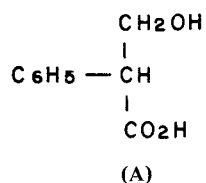


Fig. 13-10. (A): Acido Trópico. (B): Acido Atrópico.

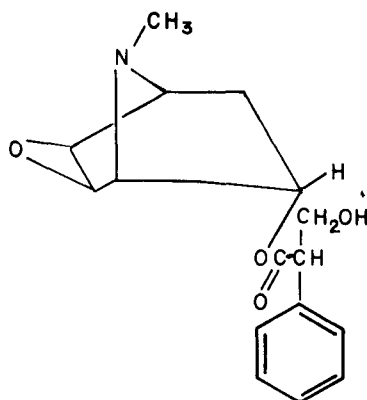
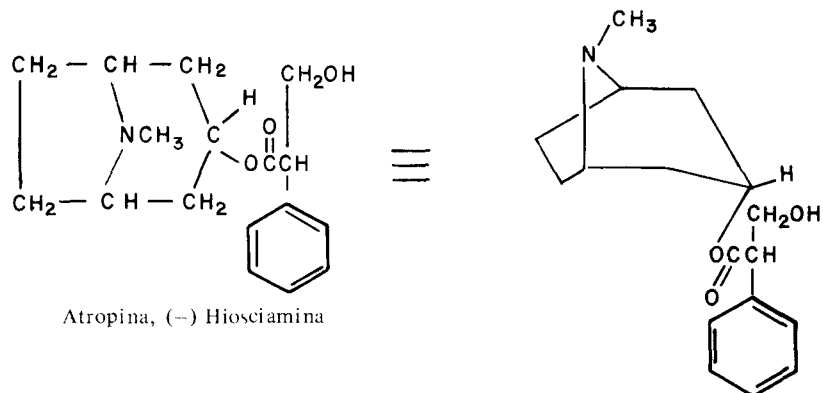


Fig. 13-11. Esteres alcaloides del Acido Trópico.

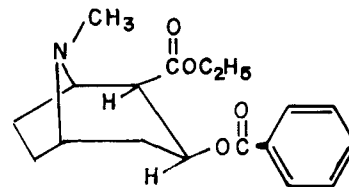
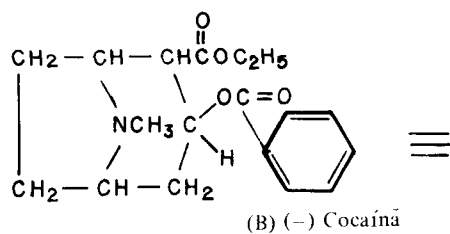
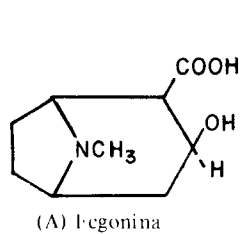


Fig. 13-12. (A): Núcleo de la Ecgonina. (B) Metil-benzoil-Ecgonina (cocaína).

dose como la cetona correspondiente del tropanol. Es una base fuerte (pK_a 10.5), aislada del granado (Fig 13-13)

D. NUCLEO DE LA QUINOLINA

- a) De la corteza de la Quina (gen. *Cinchona*, Fam. Rubiaceae) se han aislado unos treinta alcaloides, de los cuales los cuatro de mayor interés farmacológico son quinina, cinchonina, cinchonidina y quinidina. Además de la *quinolina*, existe otro núcleo heterocíclico denominado *quinuclidina*, base fuerte de estructura altamente simétrica (Fig 13-1). Ambos están bastante lejanos entre sí debido al efecto repulsivo sobre los protones causado por la ionización del primer centro, lo cual afecta la ionización del segundo. El núcleo de la quinolina es un centro mucho menos básico.

Son cuatro los pares de alcaloides estereoisómeros que se consideran como quinolil-quinuclidil carbinoles, que caen en dos grupos configuracionales y polarimétricos, dextro y levorotatorios. Puede observarse que la quinina y la quinidina no son enantiómeros. Cuatro centros asimétricos están presentes en los carbonos, 3, 4, 8 y 9 (Fig 13-14).

Estos alcaloides, en la planta, están como sales del ácido quínico (tetrahidroxihexahidrobenzoico) y otros ácidos. Aislados se presentan como sólidos blancos, cristalinos, de sabor amargo, poco solubles en agua, con altos puntos de fusión y con rotación óptica, fluorescen en soluciones con ácido sulfúrico diluido. Son bases diácidas y forman dos series de clorhidratos: $B \cdot HCl$ (neutras) y $B \cdot H_2Cl$ (ácidas), acuosolubles.

- b) Con el simple núcleo de la Quinolina hallamos los alcaloides cusparina, galipina y cuspareína en la especie *Angostura*, (*Galipea officinalis*, Fam. Rutaceae) muy abundantes en el sur de Venezuela y el área amazónica (Fig 13-15).

- c) Del *Penicillium viridicatum* se ha extraído la viridicatina, una furoquinolina.

E. NUCLEO DE LA ISOQUINOLINA

Estos alcaloides se han extraído de numerosos géneros no relacionados filogenéticamente. Podemos, a efectos didácticos, categorizarlos en varios subgrupos.

1. ISOQUINOLINAS SIMPLES

Son típicos la anhalodina, anhalonidina y anhalamina, presentes en el Peyote (*Lophophora Williamsii*, Fam. Cactaceae) (Fig 13-16).

2. BENCIL-ISOQUINOLINAS

Subgrupo constituido por los alcaloides papaverina, laudanosina, reticulina y laudanosolina, extraídos del opio, látex exudado por incisión de la cápsula de la Adormidera (*Papaver somniferum*, Fam. Papaveraceae). El más importante es la papaverina, tanto por sus propiedades terapéuticas como por su rol en la biosíntesis de otros alcaloides. Es una base terciaria monoácida ópticamente inactiva, con un pK_a débil de 6.2 (Fig 13-17).

3. BISBENCIL ISOQUINOLINAS

Estas estructuras están formadas por dos núcleos bencílicos unidos por uno, dos o tres enlaces éter. Se han aislado, principalmente de las familias Menispermaceae (géneros *Berberis*, *Magnolia*, *Chondodendron*) y Loganiaceae (gen. *Strychnos*).

El curare es una denominación genérica con que se designa una mezcla de extractos venenosos preparados con especies de estas

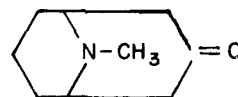
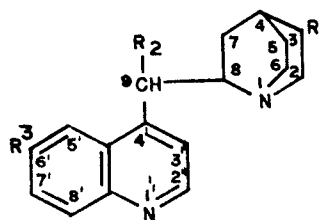


Fig 13-13 Pseudopelletierina



	$R^1 =$	$R^2 =$	$R^3 =$
(a) Quinina, (b) quinidina	$-\text{CH} = \text{CH}_2$	OH	$-\text{OCH}_3$
(c) Cinconina, (d) cinconidina	$-\text{CH} = \text{CH}_2$	OH	H

Fig. 13-14. Alcaloides estereisómeros encontrados en la Quina.

dos familias mencionadas, y también con la *Anomospermum grandiflora* (Fam. Menispermaceae). Los curares provenientes de Venezuela, Colombia y Guyana son extraídos preferentemente del género *Strychnos*, mientras que los provenientes del área del Amazonas son de Menispermaceas, más que todo. Se han conocido varios tipos de curare, diferenciados en atención al recipiente donde se han empacado. El tubo-curare, contenido en tubos de bambú, proviene de Brasil y Perú. El curare de calabaza, empacado en las calabazas o totumas.

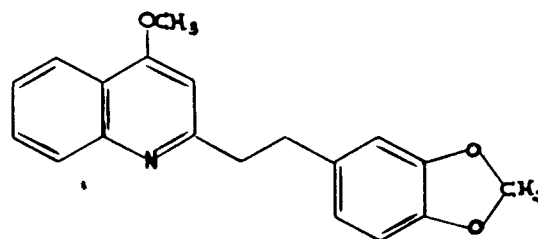
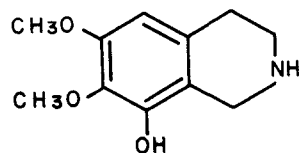
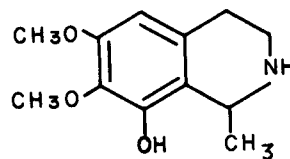


Fig. 13-15. Cusparina



Anhalamina



Anhalonidina

Fig. 13-16. Alcaloides isoquinolínicos simples.

(frutos de Bignonáceas) principalmente proviene de Venezuela, Colombia y Guyana. El curare de pote, se empaqueta en recipientes de arcilla o envases de hojalata.

De los constituyentes aislados de los curares parece ser que el más conocido es la (+) -tubocurarina y otros cuatro alcaloides no cuaternarios que son la (-)-curina, la (+) -chondrocurina, (+) -isochondrochondrina y el éter dimetilico de la isochondrochondrina. Las cortezas y hojas del género *Strychnos* contienen alcaloides cuaternarios que se denominan *toxiferinas*.

La (+) -tubocurarina es una base cuaternaria de la bisbenciltetrahydroisoquinolina. Posee dos nitrógenos, cada uno con dos metilos y con dos centros asimétricos. De las configuraciones alrededor de ellos y de las conformaciones alrededor de las cuatro uniones móviles en el sistema cíclico (alrededor de dos puentes éter y dos puentes metilénicos) dependen las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de este alcaloide (Fig. 13-18).

4 PTALIDO-ISOQUINOLINAS

Son alcaloides provenientes de especies de los géneros *Papaver*, *Hydrastis*, *Dicentra*, *Corydalis*, etc. Los más conocidos son los aislados del opio: noscapina (antigua narcotina), narceína y narcotolina. Del *Hydrastis canadensis* (Fam. Ranunculaceae) se obtiene la hidrastina, base terciaria, con un grupo metilendioxi y dos oxígenos remanentes como lactona; este anillo gamma-lactónico puede estar ausente (Fig. 13-19).

5 PROTOPINAS:

Caracterizados por un anillo heterocíclico de diez miembros. Ejemplo típico son la criptopina y protopina, presentes en los géneros *Papaver*, *Dicentra* y *Corydalis* (Fig. 13-20).

6 PROTOBERBERINAS

Bien conocida es la berberina, base fuerte, amarilla, aislada de la *Berberis vulgaris* L. Fam. Berberidaceae y del *Hydrastis*. También de especies de Papaveraceae y Fumariaceae (Fig. 13-20).

7 APORFINAS

Se hallan solamente en plantas de las Familias Annonaceae, Berberidaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Monimiaceae, Ranunculaceae, Papaveraceae y Rhamnaceae. Por ej., la boldina (Fig. 13-20), aislada del boldo (gen. *Peumus*, Fam. Monimiaceae).

8 ALCALOIDES FENANTRENICOS O DE LA MORFINA

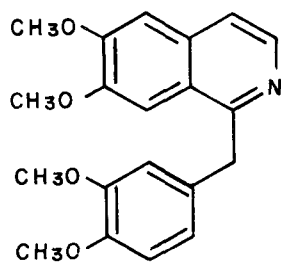
Estas sustancias se estudian como un grupo aparte, debido a sus características peculiares, diferentes de las otras bases del opio y del grupo isoquinolinico. La morfina fue el primer alcaloide de origen vegetal aislado en un laboratorio farmacéutico, por Setturner, experimento publicado en 1817.

Morfina, codeína, tebaína, neopina y oripavina, forman un grupo de sustancias enantiomorfos. La morfina tiene un OH fenólico y otro OH alcohólico secundario. Un tercer oxígeno se presenta como éter, y el nitrógeno es terciario (Fig. 13-21). Por metilación, la morfina produce codeína, alcohol secundario que por oxidación pasa a codeinona (cetona). Un homólogo de la morfina, la homomorfina y también la kreisiginina, se han obtenido de la *Kreysigia multiflora*, Fam. Liliaceae.

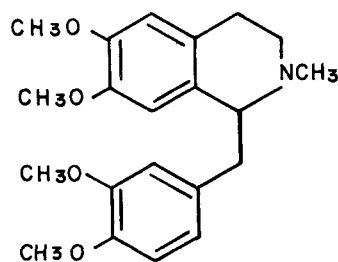
9 ALCALOIDES DE LA IPECA

De la *Cephaelis ipecacuana* y *C. cuminata* (Fam. Rubiaceae) se han aislado cefalina, psicotrina y emetina. Se diferencian de otros alcaloides isoquinolínicos por la presencia de una unidad isoprenoide, hallada tal cual o en rearrreglo (Fig. 13-22). La emetina se caracteriza por la presencia de un sistema tricíclico 3-etilhexahidrobenczo (a) quinilizina, el cual está unido a otra estructura heterocíclica (unidad isoquinolínica) en la posición C₂. Tiene cuatro centros asimétricos 2, 3, 11 b y 1' con dieciséis posibles estereoisómeros ópticamente activos y ocho racematos.

La psicotrina, por reducción se convierte en cefalina, la cual, por posterior metilación, origina la emetina.



Papaverina



Laudanosina

Fig. 13-17. Alcaloides derivados de la bencil-isoquinolina.

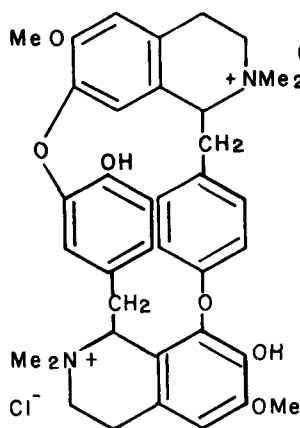
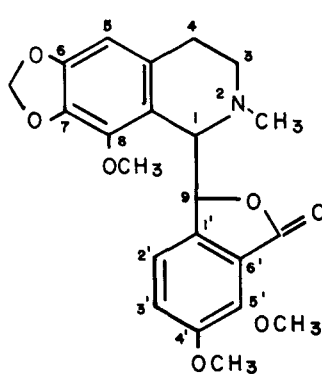
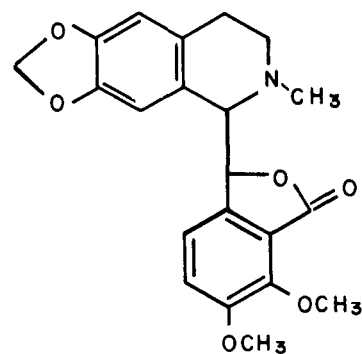


Fig. 13-18. Cloruro de tubocurarina.

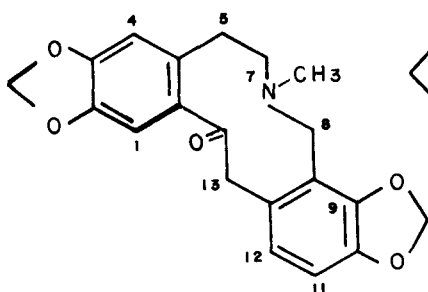


Noscapina

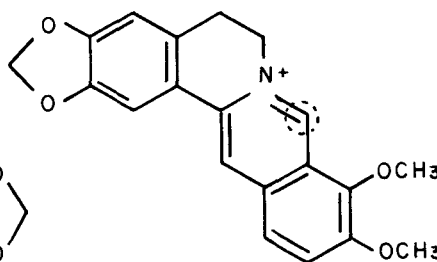


Hidrastina

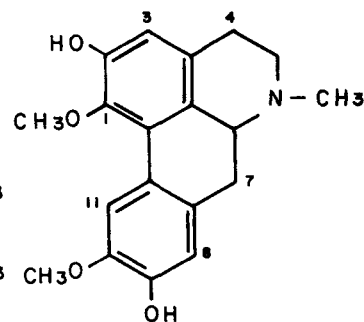
Fig. 13-19. Alcaloides de la ptalidoisoquinolina.



Protopina



Berberina



Boldina

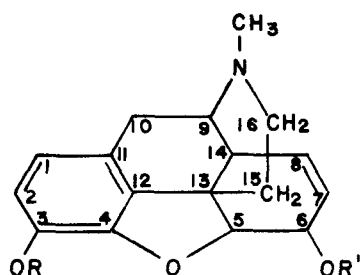
Fig. 13-20. Ejemplos típicos de Protopina, Protoberberina y Aporfina.

F. NUCLEOS DE LA QUINOLIZIDINA Y LA PIRROLIZIDINA

Los alcaloides de la Quinolizodina, también son conocidos como del núcleo del nor-lupinano, y abundan en especies leguminosas tales como *Cytisus scoparius*, *Genista tinctoria* y

Lupinus spp. Los más importantes son la esparteína y la lupinina (Fig. 13-23).

Los alcaloides del *Senecio* o *alcaloides né-cicos* corresponden a estructuras con el núcleo de la pirrolizidina, las cuales generalmente son alcalinas esterificadas. Ocurren en los géneros *Senecio* (Fam. Compositae), *Heliotropium* (Fam. Boraginaceae) y *Crotalaria* (Fam.



	R =	R' =
Morfina	H	H
Codeína	CH ₃	H
Etilmorfina	C ₂ H ₅	H
Heroína	CH ₃ -C(=O)-	CH ₃ -C(=O)-

Dihidromorfina	H	
Dihidrocodeina	CH ₃	
Tebaína	CH ₃	CH ₃

Fig. 13-21. Alcaloides fenantrénicos del Opio.

Leguminosae) Ejemplo típico es la dicrotalina, alcaloide tóxico, utilizado en ciertos tipos de cáncer (Ver Cap. 20).

G. NUCLEO DEL INDOL

El indol proviene de la fusión del pirrol con el benceno, originando el benzopirrol (Fig. 13-1). El indol tiene similitud con el pirrol, en el sentido de que el nitrógeno dona sus electrones no compartidos a la estructura aromática, delocalización que se reduce cuando se forman las sales. El indol es una base muy débil, y las sustituciones por reactivos electro-

fílicos generalmente ocurren en posición 3. Algunas reacciones indólicas ocurren por la indolenina, forma tautomérica, en equilibrio con el indol.

1. INDOLAMINAS O SIMPLES BASES ALIFATICAS:

- Gramina*: Extraída de las Gramíneas, es una base monoacídica ópticamente inactiva, con dos metilos unidos al nitrógeno.
- Serotonina*: Es la 5-OH-triptamina; se ha aislado del tejido vegetal en especies de *Panecolus* y *Gossypium*, y del tejido ani-

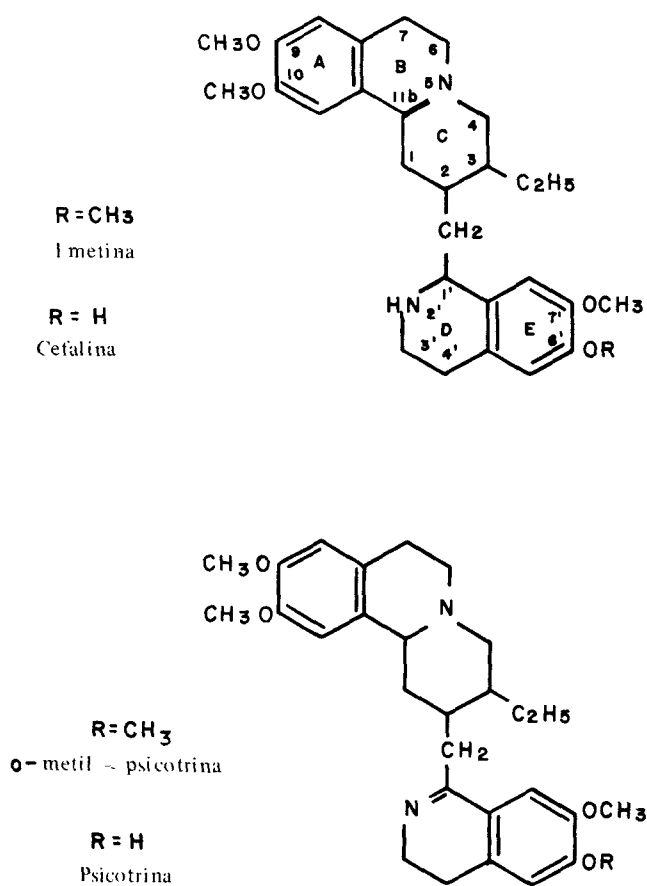


Fig. 13-22. Alcaloides aislados de la raíz y rizoma de la Ipecacuana.

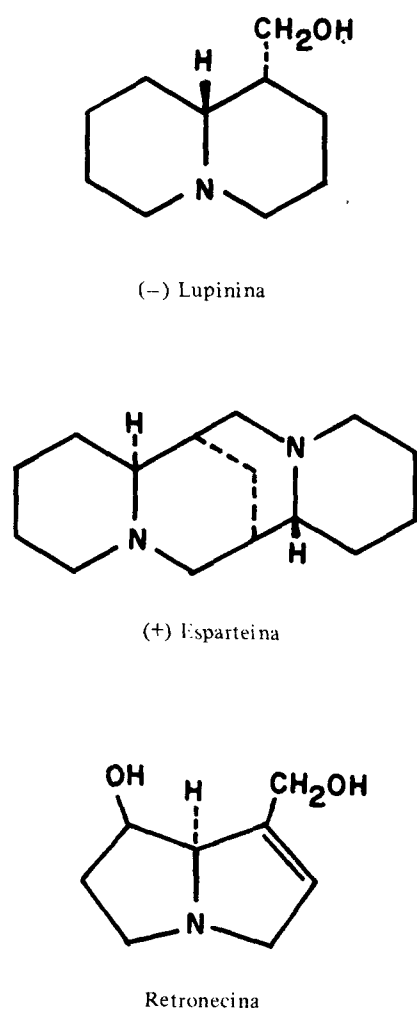


Fig. 13-23

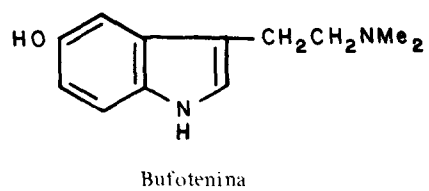
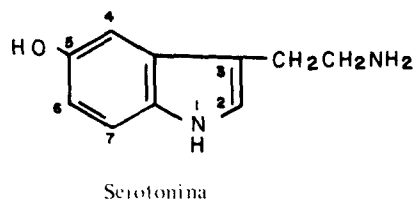


Fig. 13-24. Indolaminas.

mal, en el cerebro, donde juega papel en la actividad neuronal. Otros derivados están presentes en los Gen. *Acacia* y *Erythrina* (Fam. Leguminosae).

- c) *Bufotenina*: Extraída del Gen. *Piptadenia* (Fam. Leguminosae) como también de las secreciones del *Bufo vulgaris* o sapo común (Fig. 13-24).
- d) *Psilocibina*: Abundante en un 0.3% aproximadamente, es el principal alcaloide del gen. *Psilocybe*. En estos hongos, mostró ser uno de los primeros compuestos indólicos conteniendo fósforo, el éster fosfórico de la 4 OH-NN-dimetil triptamina (Ver Cap. 19).

2. CARBOLINAS:

- a) *Fisostigmina* o *eserina*: Presente en las Habas del Calabar (*Physostigma venenosum*, Fam. Leguminosae), es una base terciaria, monoácida, pKa 8.2, con tres N.metil (Fig. 13-25). Es un inhibidor específico de la colinesterasa, siendo antagónica del curare.
- b) Los alcaloides de la *Peganum harmala* (Fam. Zygophyllaceae), de la Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*, Fam. Malpigiaceae) y de especies de Leguminosas y Rubiaceas, constituyen las llamadas *harminas*, derivadas de la β -carbolina. La harmína y la harmalina, son ópticamente inactivas, tienen acción paralizante sobre la musculatura cardíaca y estriada, inhibidores de la MAO y además son tenífugos (Ver Cap. 19).

3. ERGOLINAS:

El núcleo de la ergolina resulta de la unión del indol con la isoquinolina hidrogenada (Fig. 13-1). Las fuentes naturales de estos alcaloides son el Ergot, *Claviceps purpurea* (Fam. Hypocreaceae) y especies de la familia Convolvulaceae, como la *Rivea corymbosa* (ololuiqui) e *Hypomea violacea* (gloria mañanera) (Ver Cap. 19).

a) ALCALOIDES PEPTIDICOS:

El *Claviceps* parasita los granos del Centeno

(*Secale cereale*) y produce seis pares de isómeros del tipo peptídico.

Estos alcaloides peptídicos, por hidrólisis alcalina originan ácido (+)-lisérgico a partir de los isómeros levo, y ácido (+)-isolisérgico a partir de los dextroisómeros. El ácido (+)-lisérgico se diferencia del (+)-isolisérgico en la disposición estérica del C₈, con relación al grupo carboxilo en C₁₇ (Fig. 13-26).

Los derivados del ácido lisérgico son levógiros, fisiológicamente activos y su nomenclatura se caracteriza porque terminan con el sufijo *ina*. Por su parte, los derivados del ácido D-isolisérgico son dextrógiros, fisiológicamente inactivos y finalizan con el sufijo *inina*.

El ácido lisérgico es ligeramente soluble en la mayoría de solventes orgánicos y su amida es la ergina. Su dietilamida es el LSD, potente psicotomimético, que se estudia en el Capítulo 19. Asimismo, mediante hidrólisis estos alcaloides producen una serie de aminoácidos tales como tiramina, histamina, tirosina, triptófano, leucina, ácido aspártico, putrescina y también amoníaco y ácido pirúvico.

Los pares de alcaloides peptídicos son: (Fig. 13-27).

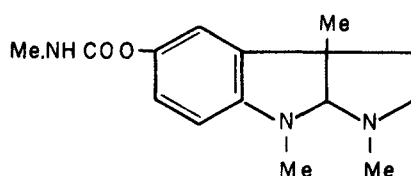
Alcaloides Levógiros

- i) Ergonovina (Ergobasina o Ergometrina)
- ii) Ergosina
- iii) Ergotamina
- iv) Ergocriptina
- v) Ergocristina
- vi) Ergocornina
- vii) Ergostina

Alcaloides Dextrógiros

Ergometrinina
Ergosinina
Ergotaminina
Ergocriptinina
Ergocristinina
Ergocorninina
Ergostinina

La ergonovina no es polipeptídica y es soluble en agua. Tiene una estructura muy simple, pues es la amida del 2-aminopropanol (Fig. 13-28). Los alcaloides levógiros (iv), (v) y (vi), constituyen una fracción que antiguamen-



Lisostigmina

Fig. 13-25. Carbolina.

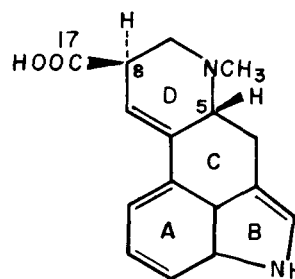


Fig. 13-26. Acido lisergico.

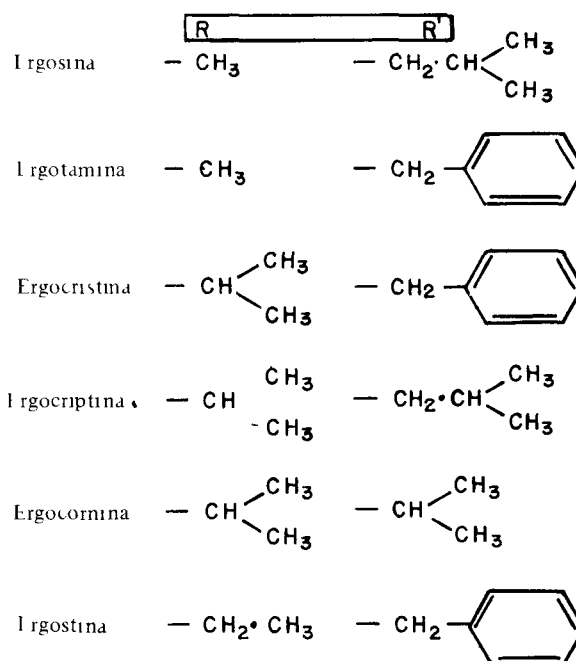
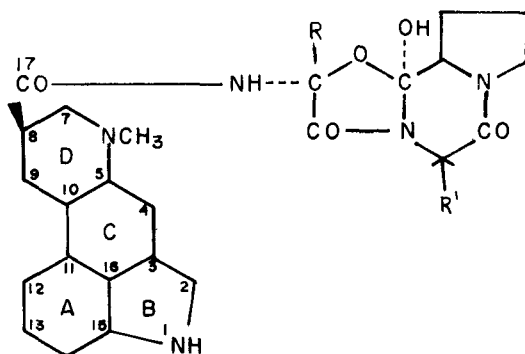


Fig. 13-27. Alcaloides peptidicos derivados de la Ergolina.

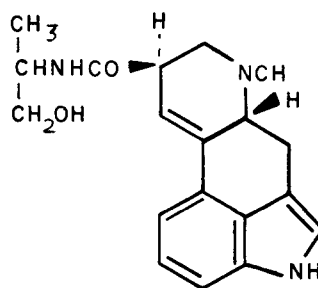


Fig. 13-28. Ergonovina o Ergometrina.

te se llamó *ergotoxina* y que más tarde mostró ser una mezcla de ellos.

Los miembros de cada par son muy similares e interconvertibles. Estos alcaloides tienden a formar complejos que consisten de una levobase y una dextrobase pero nunca de dos levos, o de dos dextrobases.

b) ALCALOIDES CLAVINICOS:

Son derivados de la Ergolina, que por hidrólisis alcalina no producen ácidos lisérgico o isolisérgico. Los más conocidos son: agroclavina, chanoclavina, penniclavina y setoclavina (Fig. 13-29).

4. ALCALOIDES INDOLICOS COMPLEJOS:

Comprenden una serie de compuestos estructuralmente relacionados, que pueden agruparse en tres tipos, los cuales toman su nombre de géneros botánicos ricos en dichos alcaloides:

4a) *Tipo Aspidosperma:*

Presentes en los géneros *Aspidosperma* y *Vinca*, (Fam. Apocinaceae). Los representantes más estudiados han sido aspidospermina, quebrachamina, vindolenina y vindolina.

Con el aislamiento de la vinblastina y la vincristina, al haber éstos mostrado actividad antineoplásica, se estimuló la búsqueda de actividad farmacológica en otras sustancias aisladas también de la *Vinca rosea* (Fam. Apocynaceae). Estos alcaloides son *diméricos*, o sea, que en su molécula hallamos dos indoles o dos dihidroindoles, o también un indol y un dihidroindol, unidos entre sí por enlaces C-C o C-N (Ver Cap. 20).

4b) *Tipo Corynanthe:*

De la *Rauwolfia serpentina* y otras especies de Apocináceas, se han aislado estos alcaloides que pueden agruparse en tres categorías:

1. Incoloros, bases terciarias débiles (pKa 7). Comprenden: reserpina, rescinamina, ajmalicina.
2. Incoloros, de intermedia basicidad (pKa 8,5). Ejs.: ajmalina, isoajmalina y tetrafillicina.

3. Amarillos, bases fuertes, pKa de 10 a 11: serpentina, serpentinina y alstonina (Fig. 13-30).

Los mecanismos de acción farmacológica de estos alcaloides no están completamente dilucidados. Producen un efecto hipotensor probablemente debido a la vasodilatación y se prescriben solos o combinados con otros agentes depresores. Por otra parte, se utilizan como psicofármacos para tratar estados de ansiedad, agitación psicomotora y aprehensión. La reserpina tiene la propiedad de liberar la serotonina, particularmente en el cerebro, la cual es destruida posteriormente por acción enzimática, especialmente de la MAO (monoaminooxidasa).

4c) *Tipo Strychnos:*

Del género *Strychnos* (Fam. Loganiaceae) se ha aislado la estricnina, caracterizada por contener un enlace olefínico y no poseer derivados C, O, N-metil. Es monoacídica, levorrotatoria. La brucina es la dimetoxi-estricnina. Ambas bases fueron de las primeras aisladas del reino vegetal, por Pelletier y Caventou en 1818, a partir de la semilla y corteza de *S. nuxvomica* (Fig. 13-31-A).

Del *S. toxifera* o Curare, se han aislado las *toxiferinas*, alcaloides cuaternarios diméricos (Fig. 13-31B).

4d) *Tipo Iboga:*

Presente en los géneros *Tabernomontana* y *Conopharyngia* (Fam. Apocinaceae). Tienen el anillo de la isoquinuclidina unido a una parte indólica (Fig. 13-32).

H. NUCLEO IMIDAZOL (GLIOXALINA)

Son escasos los alcaloides con este núcleo. La pilocarpina y la isopilocarpina son isómeros extraídos del *Pilocarpus jaborandi* (Fam. Rutaceae), *cis* y *trans* respectivamente. Son líquidos siruposos, incoloros, ópticamente activos, con pKa 7.2, que forman sales cristalinas. El anillo lactónico se abre en medio fuertemente alcalino, lo cual hace desaparecer la actividad farmacológica.

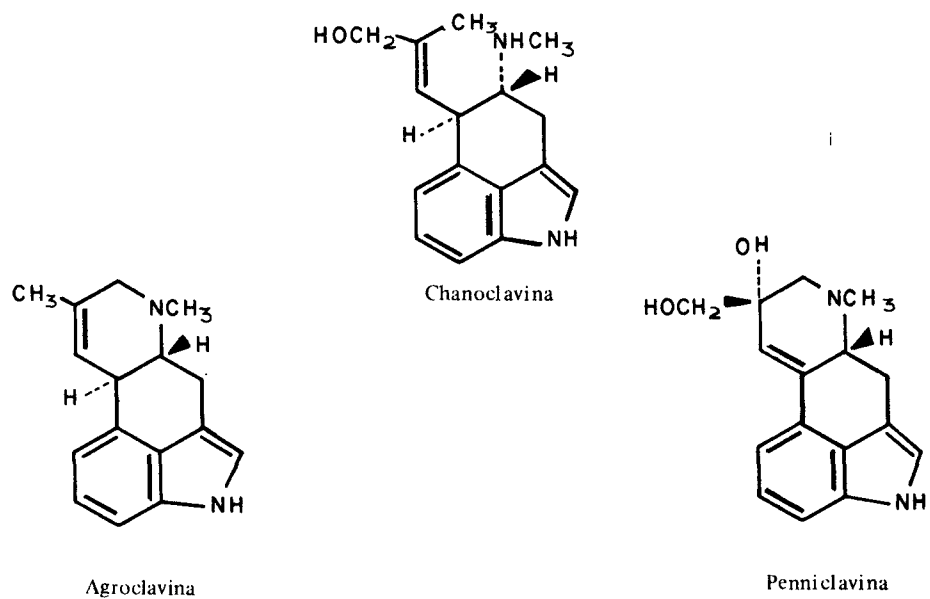


Fig. 13-29. Alcaloides típicos clavínicos.

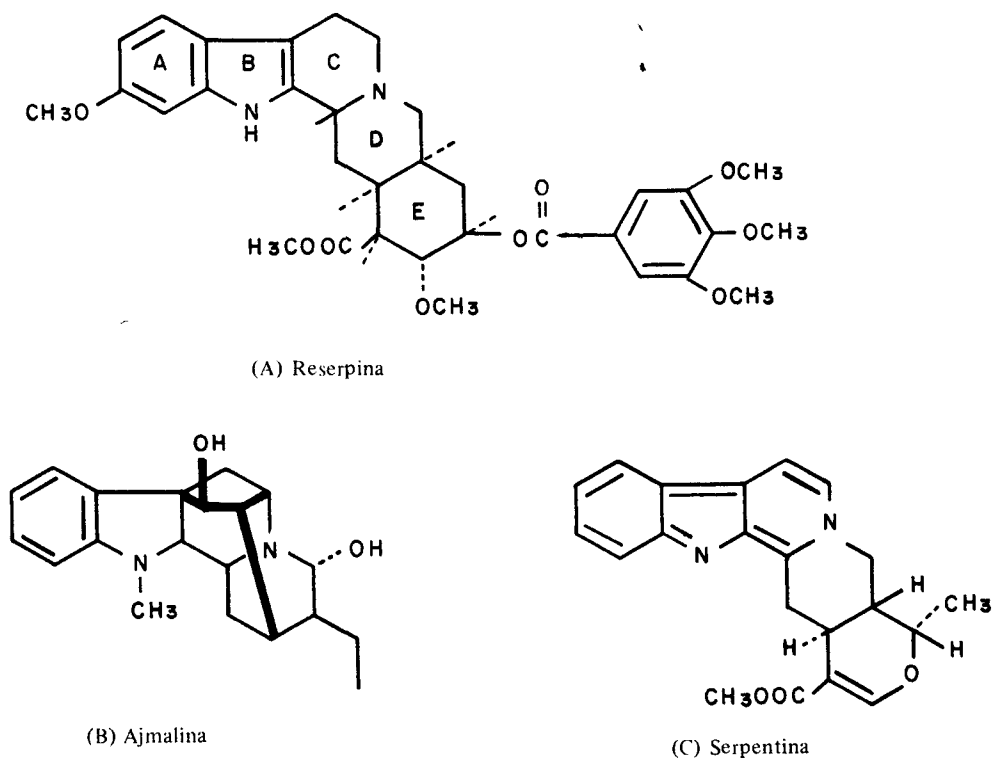


Fig. 13-30. Alcaloides extraídos de la Rauwolfia.

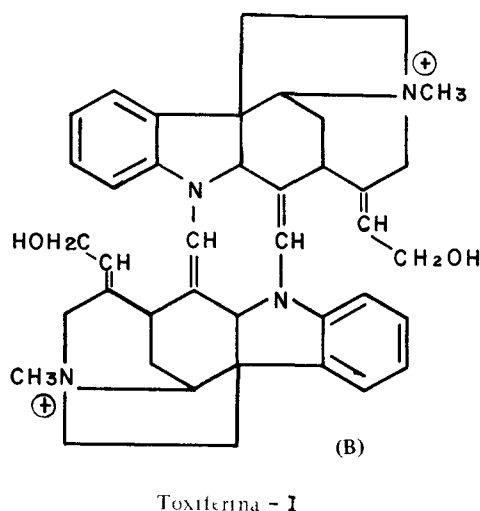
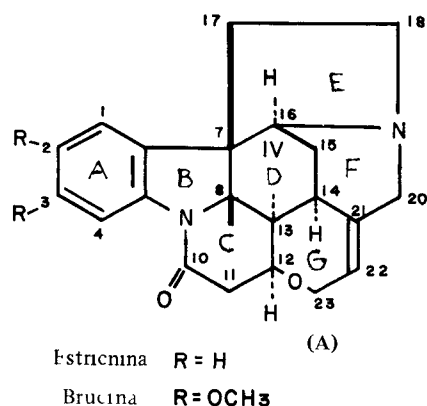


Fig. 13-31. Estrictina y Brucina, aislados del *Strychnos*. Toxiferina, del *Curare*.

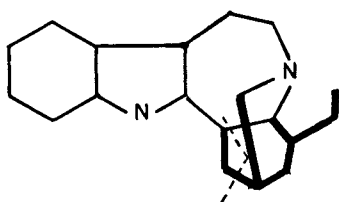


Fig. 13-32. Nucleo de alcaloides tipo Iboga.

La pilocarpina se isomeriza fácilmente a isopilocarpina por calentamiento con ácido o álcali. Es soluble en álcalis en caliente y si una vez en este medio se le acidifica, se regenera el alcaloide, comportamiento típico del grupo lactona (Fig. 13-33).

La casimiroidina, del sapote blanco o mata-sano, *Casimiroea edulis* (Fam. Rutaceae) es un glicoalcaloide (Fig. 13-33).

I ALCALOIDES TERPENICOS

La introducción de un Nitrógeno en moléculas terpenoides, origina esta categoría de alcaloides. Los más conocidos provienen de los géneros *Aconitum* y *Delphinium* (Fam. Ranunculaceae), del género *Inula* (Fam. Compositae) y del género *Spiraea* (Fam. Rosaceae).

Entre otros, aconitina y delfinina, son diterpenos de complicada estructura y alto poder

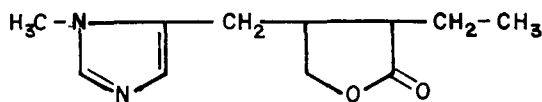
venenoso (Fig. 13-34). Experimentalmente han probado ser agentes antineoplásicos.

Son monoterpenos, la Chaksina, aislado de la *Cassia absus* (Fam. Leguminosae) y la skytanthina, de la *Skytanthus acutus* (Fam. Apocynaceae).

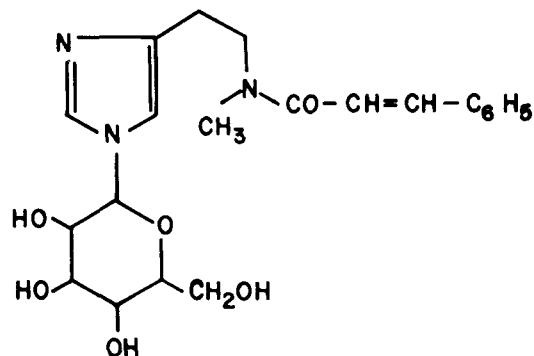
J. BETALAINAS

Estos pigmentos alcaloides aparecen en solo diez familias del orden Centrospermales cuya peculiaridad química es la de carecer de antocianinas. Amarantaceae, Aizoaceae, Basellaceae, Cactaceae, Quenopodiaceae, Didieraceae, Nictaginaceae, Phytolacaceae, Portulacaceae y Stegnospermeaceae.

Las betalalaínas (betacianinas y betaxantinas) son solubles en agua y representan la condensación de una amina primaria o secundaria con el ácido betalámico, aunque hasta ahora éste no se ha logrado aislar en forma pura, como tal. Son sales internas (*switteriones*) caracterizadas por la migración electrofórica hacia el ánodo en buffers ácidos débiles (diferencia con las antocianinas, que migran hacia el cátodo). En presencia de una base débil las betalalaínas sufren un intercambio en el cual la porción dihidropiridina se transfiere desde un aminoácido a otro aminoácido diferente, esta puede ser la razón que justifica que los cambios de coloraciones de flores y frutos durante sus desarrollos.

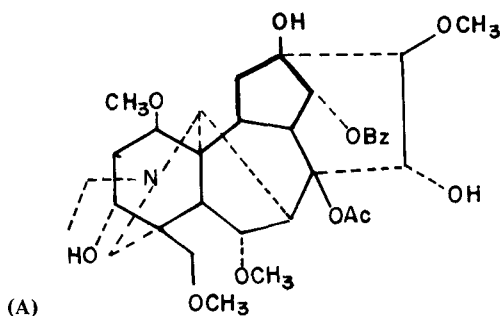


A— Pilocarpina

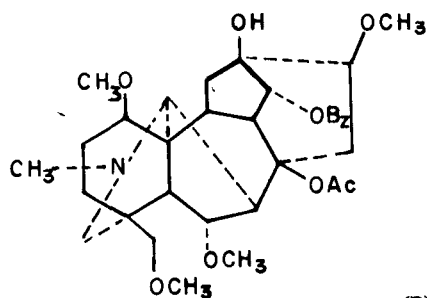


B— Casimiroidina

Fig. 13-33.



(A)



(B)

Fig. 13-34. Alcaloides diterpenoides. (A):, Aconitina; (B), delfinina.

La betacianina más conocida es la betanina (Fig. 16-35), pigmento rojo de la remolacha (*Beta vulgaris*, Fam. Chenopodiaceae). Este glicósido por hidrólisis produce glucosa y betanidina, aglicona presente en muchas otras betacianinas.

Las betaxantinas tienen propiedades similares a las betacianinas, pero distintas absorciones en el espectro. La indicaxantina se extrae de flores y frutos de *Opuntia ficus indica*, un cacto (Fig. 13-35).

K. ALCALOIDES MISCELANEOS

La colchicina, aislada del *Colchicum autumnale* (Fam. Liliaceae), es una amina casi neutra que precipita con los reactivos alcaloidales. Su nitrógeno no es básico sino que forma parte de la función acetamida (Fig. 13-36). A la luz-ultravioleta se convierte en una mezcla de tres fotoisómeros: α , β y γ lumicolchicinas. La colchicina se utiliza en investigación clínica

en estudios citológicos, de variedades poliploides, pues provoca división celular hasta la detención abrupta en determinado estadio.

La Muscarina es el principio venenoso del hongo *Amanita muscaria* (Ver Cap. 21).

L. BASES PURICAS

Las purinas resultan de la fusión del anillo de la Pirimidina con el Imidazol; sus derivados son las denominadas bases púricas (Fig. 13-1).

La 2,6 dioxipurina se denomina *Xantina*, que origina las bases presentes en bebidas estimulantes como café, cola, cacao, té, mate y guaraná.

La cafeína, base anfótera, soluble en agua, alcohol y cloroformo, es la trimetil 1, 3, 7 dioxi-2,6 purina; dicho en otras palabras: la 1, 3, 7 trimetil xantina (Fig. 13-37). En la planta está combinada con taninos y ácidos orgánicos cuyas sales (citratos, benzoatos y sa-

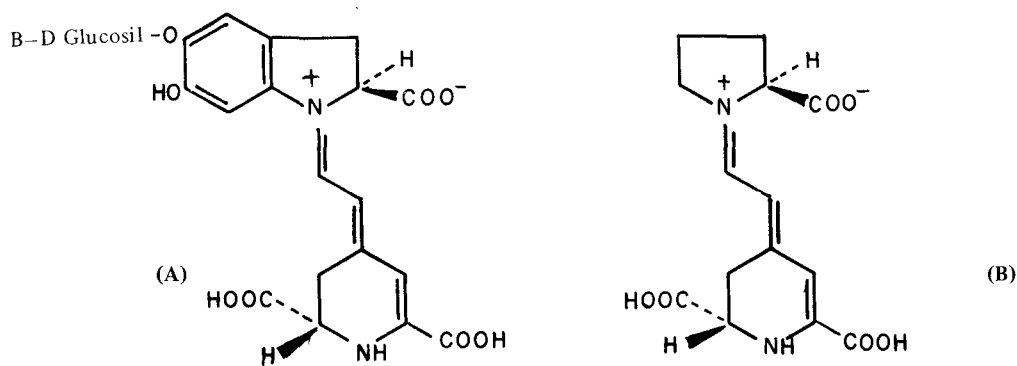


Fig. 13-35. BETALAINAS: (A). betacianina (betanina).
(B), betaxantina (indicaxantina).

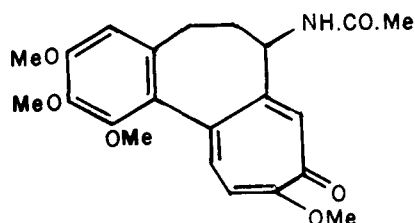


Fig. 13-36. Colchicina.

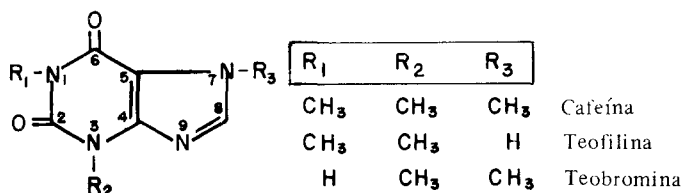


Fig. 13-37. Bases púricas.

licilatos) favorecen su solubilidad en los líquidos celulares.

M. ALCALOIDES ESTEROIDALES (Ver Cap. 15)

XIV. BIOSINTESIS

Cuando se considera la biosíntesis de alcaloides, las siguientes generalidades se observan:

1. Los precursores más importantes para la formación de alcaloides son aminoácidos y sustancias íntimamente relacionadas con éstos, tales como el ácido antranílico y el ácido nicotínico, presentes universalmente en casi todos los organismos.
2. Estos aminoácidos pueden sufrir condensaciones inter e intramoleculares para formar compuestos heterocíclicos.
3. El N heterocíclico se deriva del aminoácido y no como resultado de una inserción posterior de amoníaco o metilamina. Esto se ha demostrado por el hecho de que la razón isotópica de compuestos doblemente marcados se mantiene constante antes y después de la incorporación del

14C
alfa-aminoácido: $\frac{14C}{15C}$.

4. En condensaciones complicadas mixtas pueden participar otros compuestos no aminoácidos, como aldehídos, cetonas, isopreno activo y terpenos activos.
5. Las relaciones más importantes en la formación de anillos son: formación de enlaces péptidos, formación de base de Schiff y la reacción de Mannich. Son muy frecuentes la adición de grupos hidroxilos, condensaciones de deshidratación y metilaciones.

A. BIOSINTESIS DE LAS FENILETILAMINAS

Los alcaloides de este grupo, que no contienen nitrógeno heterocíclico, se consideran derivados de los aminoácidos fenilalanina y tiro-sina.

1. EFEDRINA:

Se observa que la fenilalanina contribuye con la fracción C₆-C₁ de la molécula. La hidroxilación del carbono beta en la cadena late-

ral de la etilamina, seguida de C- y N-metilaciones, produce la efedrina. Los grupos metilos derivan del formato (Fig. 13-38).

2. MESCALINA:

La dopamina es el precursor mejor identificado para la mescalina y puede provenir por descarboxilación de la DOPA o por hidroxilación de la tiramina. La metilación y la hidroxilación de los substratos fenólicos parece ser que se puede lograr por distintas vías, aun en el mismo cacto, ya que se han detectado la dopamina, la 3, 4, 5-trihidroxifeniletilamina y la 5-hidroxi-3, 4-dimetoxifeniletilamina (Fig. 13-38).

Betahidroxilación de la dopamina origina la noradrenalina, hormona propia del reino animal, que también se hace presente en la banana o cambur (*Musa sapientum*, Fam. Musaceae) (Ver Cap. 19).

3. COLCHICINA:

Aunque en un comienzo se hizo confusa la manera de biosintetizarse la colchicina, hoy se sabe que los precursores son la tirosina y la fenilalanina o el ácido cinámico. La fenilalanina y el ácido cinámico originan la unidad fenilpropanoide de la colchicina, habiendo correspondencia entre el grupo carboxilo de la cadena lateral de la fenilalanina con el C₇ del alcaloide. Los carbonos α y β de la fenilalanina y los carbonos correspondientes del ácido cinámico son la contraparte de C₆ y C₅, respectivamente.

El anillo de la tropolona de la colchicina no deriva del acetato sino de la tirosina (diferencia con las tropolonas derivadas de hongos). El C₄ del núcleo aromático de la tirosina y la actividad del carbono beta de ésta, se corresponden con el C₉ y el C₁₂ de la colchicina, respectivamente. El carbono α y el grupo carboxilo de la cadena lateral de la tirosina se pierden en el transcurso de la biosíntesis de este núcleo.

Los pasos adicionales en el estudio de esta biosíntesis han sido concluyentes con la androcimbina, una dienona alcaloidal que acompaña a la colchicina y se corresponde esteroquímicamente con ella. La androcimbina puede derivar de la feniletilisoquinolina por acoplamiento y oxidación fenólica. Se observó que

la colchicina proviene también de la feniletilisoquinolina y que se correspondía con el esqueleto de la androcimbina, todo lo cual contribuyó al esclarecimiento de estas rutas metabólicas. (Fig. 13-39).

B. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES PIRIDIN-PIPERIDINICOS

1. CONIINA:

Este alcaloide, por estar muy relacionado estructuralmente con la isopelletierina de la granada (*Punica granatum*) y con la sedamina (gen. *Sedum*), sugería tener un origen biosintético análogo a estos últimos. Sin embargo, la evidencia experimental ha demostrado que no es así; esto es, mientras que la isopelletierina proviene de la lisina y la sedamina de la fenilalanina y la lisina, por su parte la conina es originada por la condensación de cuatro moléculas de acetato formando la γ -conniceína, que luego se reduce a conina (Fig. 13-40).

2. ALCALOIDES DEL TABACO:

El anillo piridínico de la nicotina se deriva del ácido nicotínico, el cual no proviene del triptófano (como lo hace en el Reino Animal), sino del rearrreglo de una serie de compuestos de bajo peso molecular como son glicerolatos, aspartatos y acetatos. Así se forma ácido quinolínico, el cual en una reacción de un solo paso forma el mononucleótido del ácido nicotínico, que se hidroliza a ácido nicotínico libre.

Por su parte, la lisina origina el anillo piperidínico de la anabasina; a su vez; la ornitina es precursora del anillo pirrolidínico de la nicotina (Fig. 13-41).

C. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES TROPANICOS

Este grupo de alcaloides se ha hallado en los géneros *Atropa*, *Datura*, *Hioscyamus*, *Scopolia*, *Duboisia* y *Mandragora*, todos de la Familia Solanaceae; otro grupo pertenece a especies de la Familia Erythroxylaceae.

1. TROPINA:

La ornitina forma el anillo pirrolidínico de la

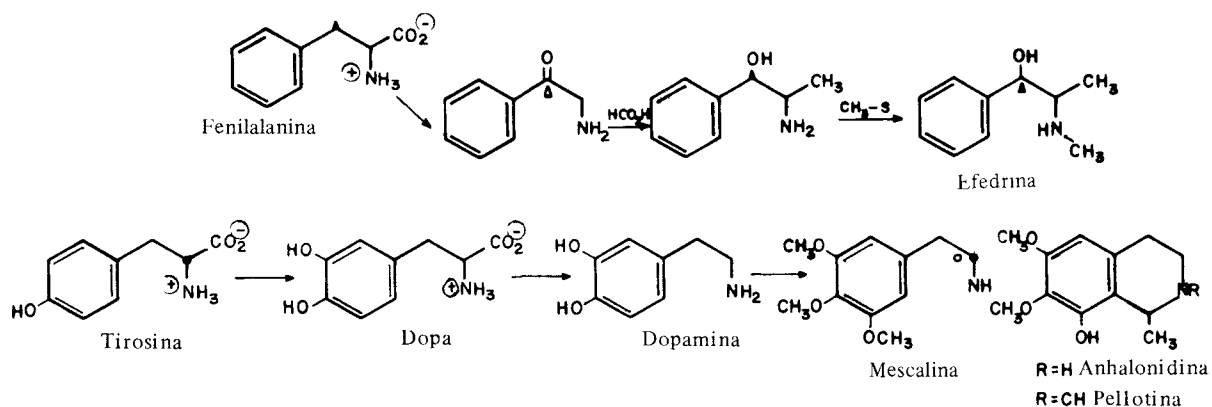


Fig. 13-38. Biosíntesis de los alcaloides derivados de la feniletilamina.

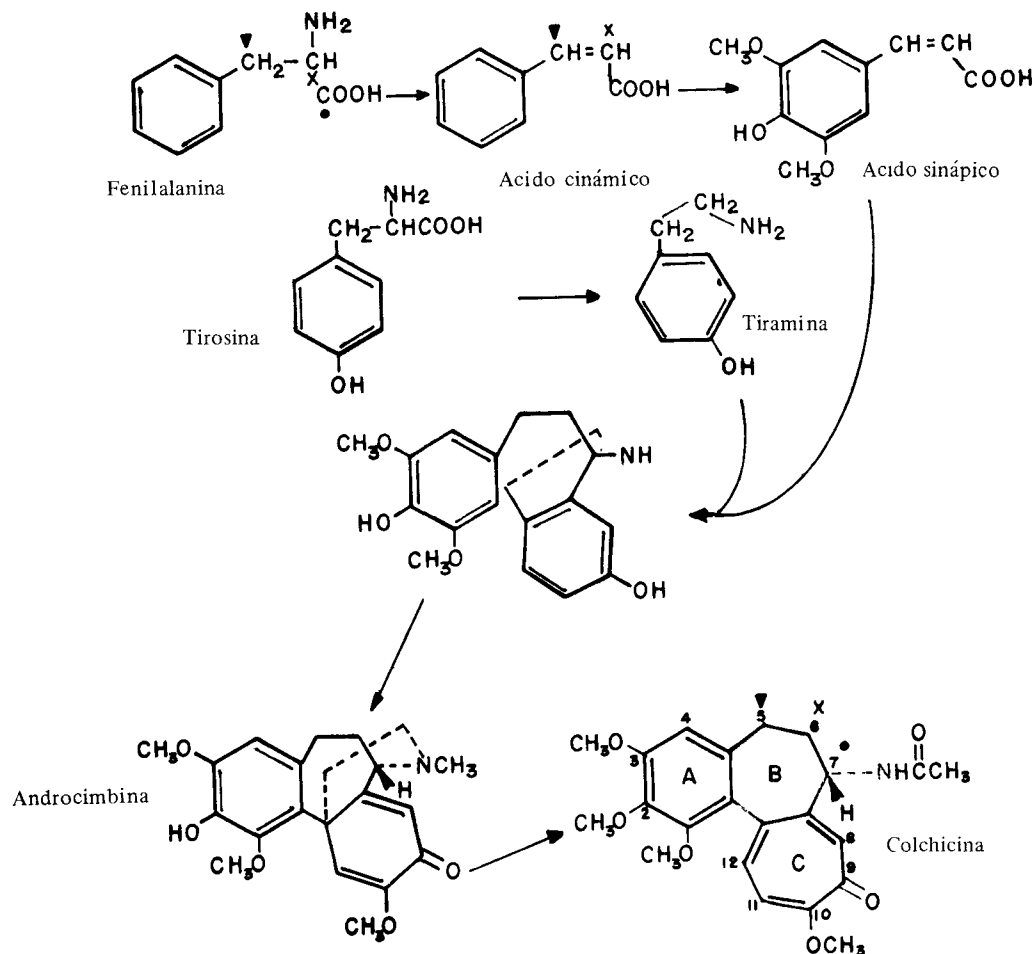


Fig. 13-39. Biosíntesis de la colchicina.

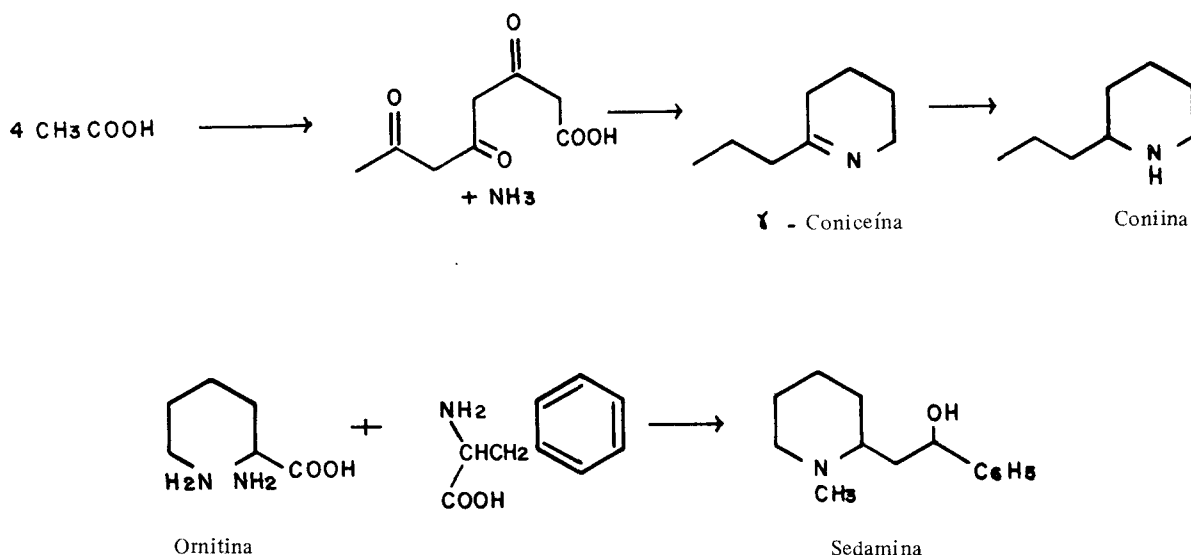


Fig. 13-40. Biosíntesis de la coniina y la sedamina.

Tropina, de acuerdo a estudios realizados con carbono marcado que contribuyeron a delinear la secuencia mostrada en la Fig. 13-42. La cadena de tres o cuatro carbonos proviene del acetato, para completar la unidad piperidínica.

2. ACIDO TRÓPICO:

El ácido trópico tiene como precursor a la fenilalanina, de acuerdo a la Fig. 13-43A. También se ha sugerido otra ruta, a partir del triptófano, según experiencias realizadas en la *Datura stramonium*, popularmente denominado Ñongué. (Fig. 13-43B).

3. HIOSCIAMINA:

Esta se forma por una esterificación del ácido trópico con tropina. (Fig. 13-44).

4. COCAINA:

El grupo de alcaloides relacionados con la cocaína y las truxillinas tienen para la ecgonina un origen semejante al de la Tropina. El grupo benzoílo puede provenir de la fenilalanina. (Fig. 13-45).

D. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS

Experimentos donde el yodo marcado se

suministró a *Papaver somniferum*, han revelado que estos alcaloides derivan de la condensación de la 3,4-dihidroxifeniletilamina con el 3,4-dihidroxifenilacetaldehído, formándose el metabolito intermediario norlaudanosina y finalmente papaverina y laudanosina. (Fig. 13-46). El punto de partida es la tirosina. La ocurrencia de la laudanosina conjuntamente con la papaverina en el látex de la cápsula de adormidera es evidente.

La norlaudanosina puede convertirse en reticulina, la cual es precursora de muchos compuestos, especialmente de los alcaloides del opio (Fig. 13-46). La reticulina tiene un centro asimétrico en C₁ y generalmente ocurre en la forma dextrorrotatoria, más que el otro enantiomorfo; en algunos casos lo hace en la forma racémica.

E. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES FENATRÉNICOS

Partiendo de la reticulina, ésta sufre una oxidación y pasa a (+)—salutaridina mediante un acoplamiento oxidativo fenólico intramolecular. Por subsecuente reducción y eliminación de agua, la salutaridina se convierte a tebaína, que por desmetilación por la vía de codeinona se reduce a codeína, la cual se desmetila para producir la morfina. (Fig. 13-47). Esta secuencia es específica para las especies de *Papaver*.

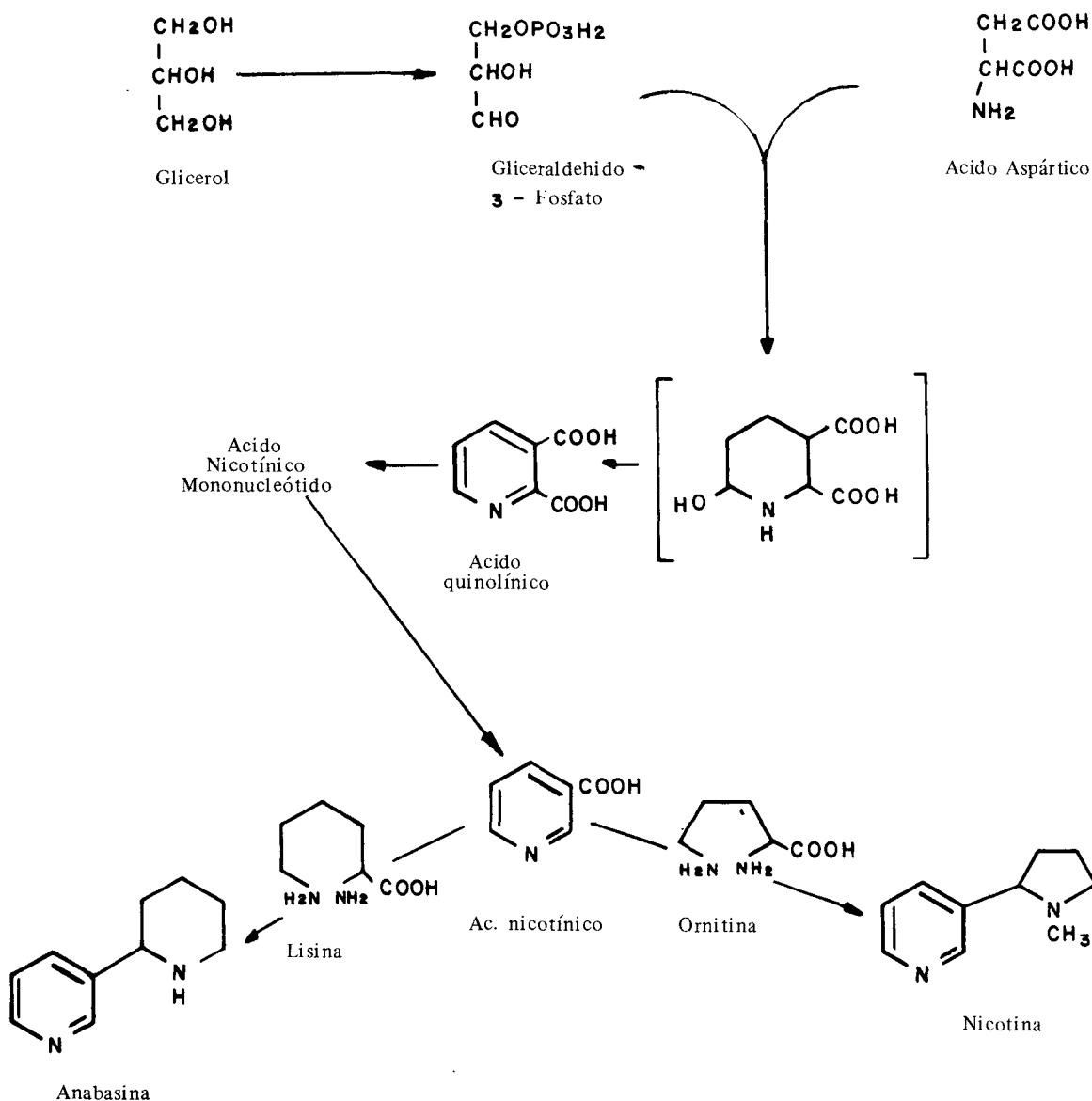


Fig. 13-41. Biosíntesis de los alcaloides del Tabaco.

F. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES INDOLÍCOS

Se ha demostrado la derivación biosintética de estos alcaloides a partir del triptófano. Mediante la degradación química se ha establecido el patrón de incorporación de un C- α o un C- β del triptófano en las estructuras alcaloides. El grupo carboxilo se pierde en el transcurso de estas reacciones. Los carbonos no triptofánicos provienen del acetato.

1. INDOLAMINAS:

En la naturaleza, varias bases se forman por hidroxilación en C₅ (bufotenina y serotonina) o en C₄ (psilocibina y psilocina) en el núcleo indólico. (Fig. 13-48).

2. ERGOLINAS:

Para el caso del esqueleto de la Ergolina, la unidad de 5 átomos de carbono que se combina con el fragmento de la indoletila-

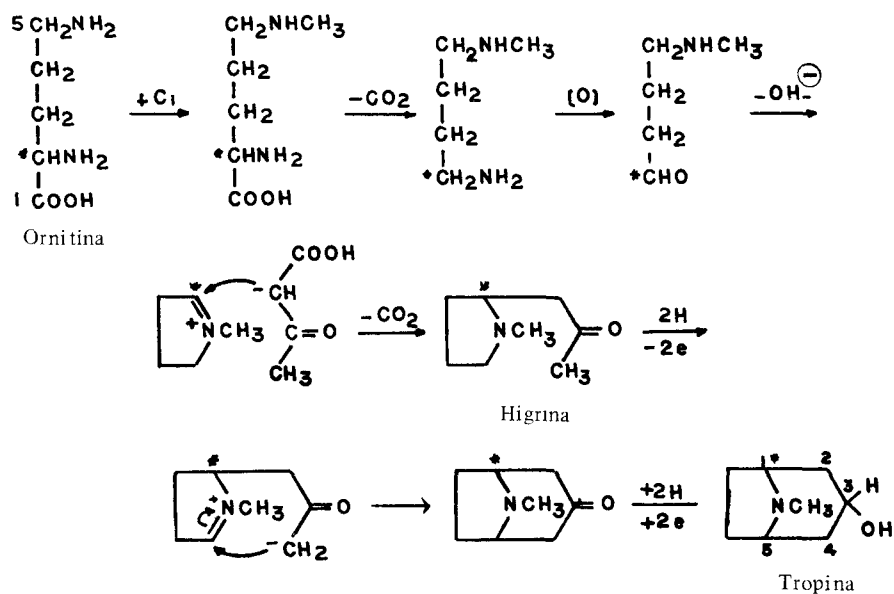


Fig. 13-42. Formación de la Tropina.

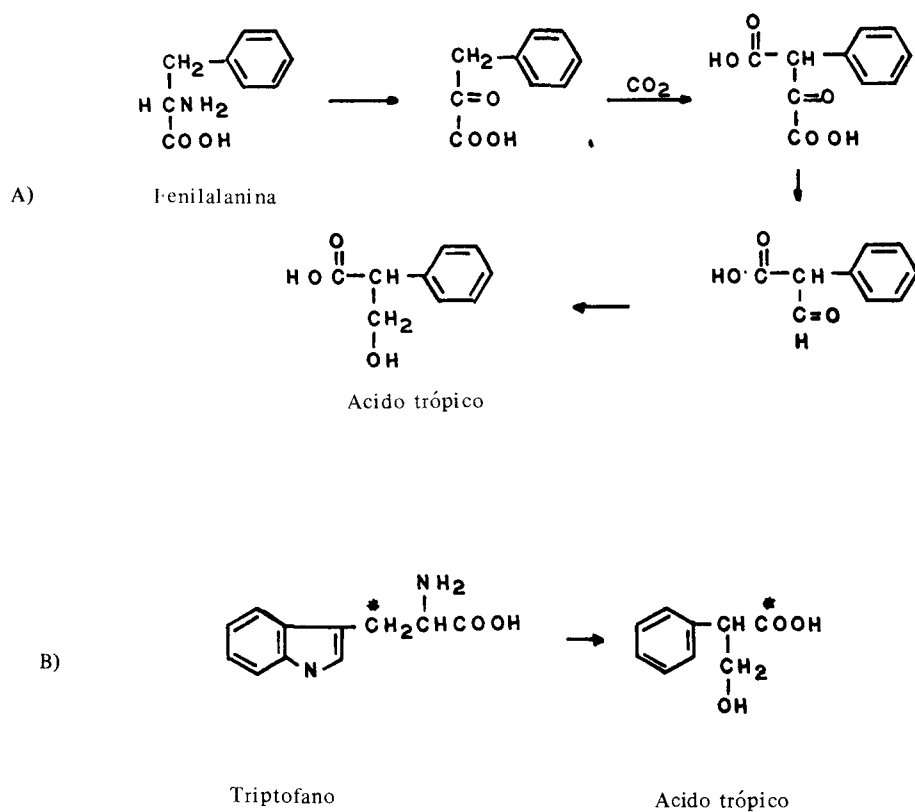


Fig. 13-43. Rutas para la formación del Acido Trópico.

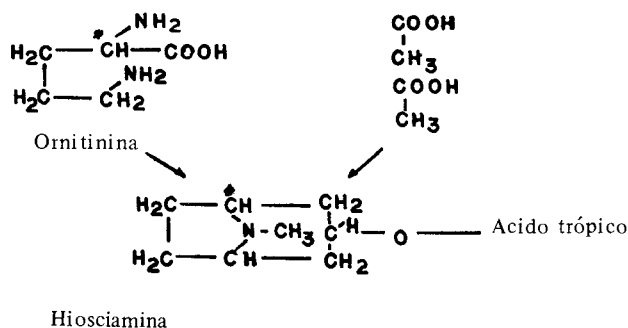


Fig. 13-44. Biosíntesis de la Hiosciamina (Atropina).

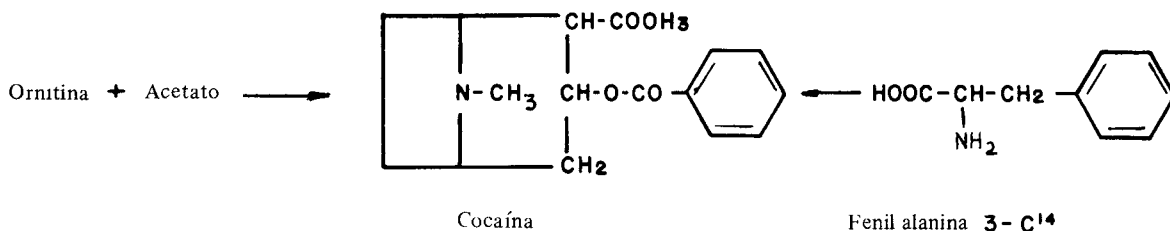


Fig. 13-45. Biosíntesis de la Cocaína.

mina se deriva del ácido mevalónico, el cual a su vez es producido por 3 unidades de acetato, como ya vimos. La radioactividad del 2-¹⁴C-ácido mevalónico se incorpora casi exclusivamente en el grupo C-metil de la agroclavina y en el carboxilo del ácido lisérgico. (Fig. 13-49). La metilación en N, se hace por un grupo metilo activado que deriva de la metionina.

Luego de esta condensación del dimetilpirofosfato en el C₄ del triptófano, la ciclización da lugar a la formación de la chanoclavina, que pasa a agroclavina, cuya oxidación conlleva a la elimoclavina y al ácido lisérgico. Este, forma enlaces peptídicos con el grupo amino de ciertos aminoácidos o con residuos peptídicos, para generar los alcaloides ergolínicos.

que se considera intermediario clave en la biosíntesis de los cuatro tipos de alcaloides indólicos complejos. En la ruta general, en primer término se forma un alcaloide inestable, la estrictosidina, intermediario que contiene la unidad triptófano y un segmento de la loganina. Este precursor prosigue con la formación de los alcaloides del tipo *Corynanthe* y los intermediarios clase estemadenina y tabernosina, para los tipos *Aspidosperma* e *Iboga*. El subgrupo del tipo *Strychnos* se forma por rearrreglo directo del tipo *Corynanthe* o por vía de la estemadenina (Fig. 13-50).

G. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES QUINOLINICOS

Se forman de manera similar a los alcaloides tipo *Corynanthe*; esto es, por la ruta del triptófano, mediante el rompimiento del anillo benzopirrolíco y condensación con la unidad monoterpenoide, vía loganina. Esta hipótesis ha sido respaldada por el hecho de producirse en la planta quinina y otras quinolinas, con la cinconamina y cincofillamina, sustancias de evidente estructura indólica. (Fig. 13-51).

3. ALCALOIDES COMPLEJOS:

En cuanto a los alcaloides indólicos complejos, éstos tienen su punto de partida en la condensación de la triptamina con formas reactivas de terpenos que portan grupos aldehídos. La unidad C₉ o C₁₀ tiene este origen terpenoide siguiendo la regla isoprenica. Se forma un glicósido terpenoide, la loganina,

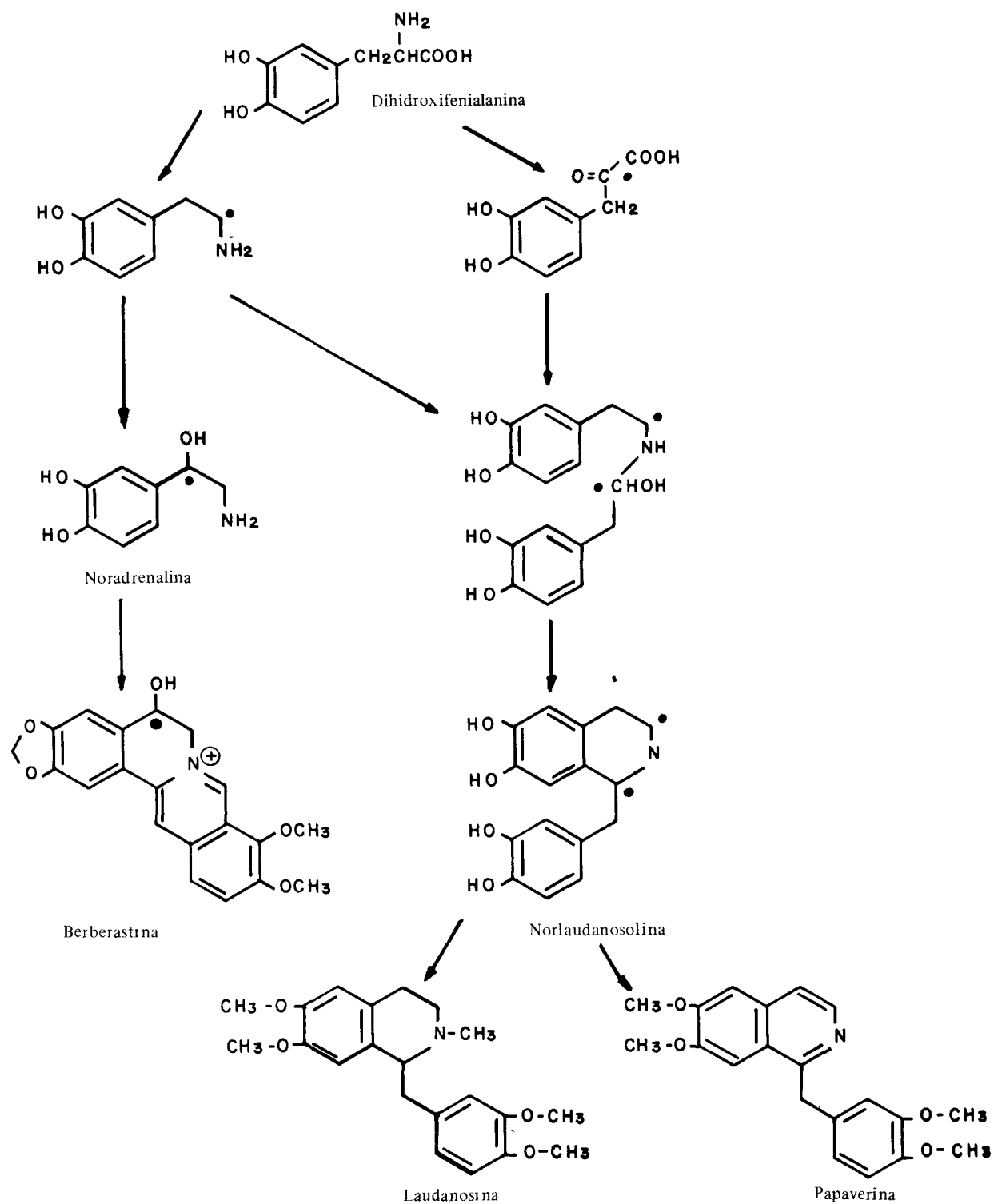


Fig. 13-46. Formación de las bencilisoquinolinas.

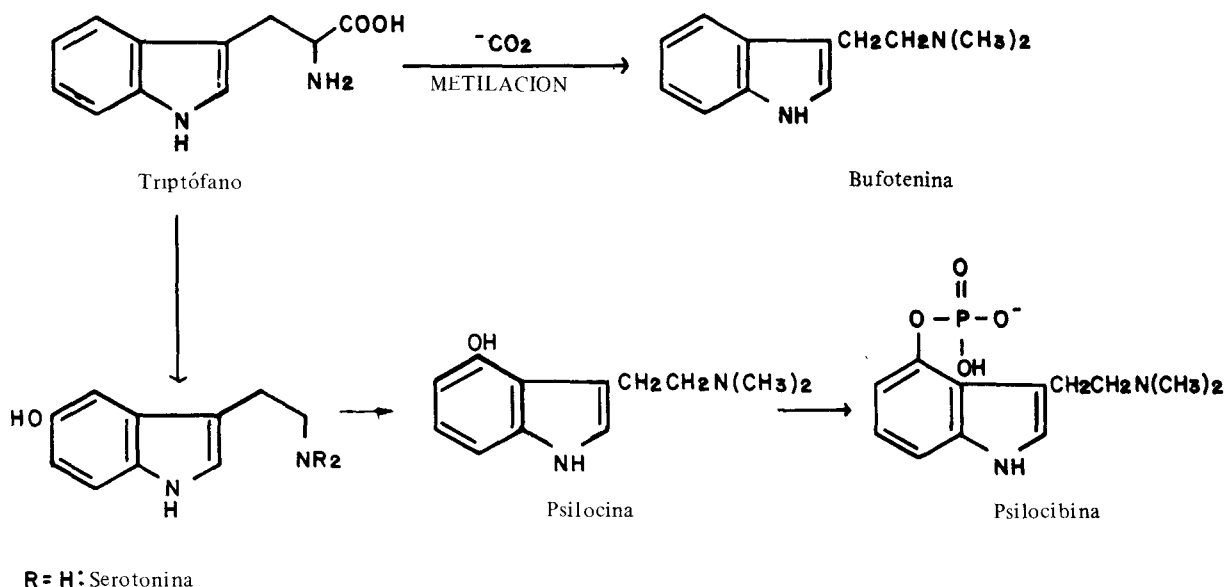


Fig. 13-48. Biosíntesis de Indolaminas.

H. BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES IMIDAZOLICOS

La pilocarpina, el alcaloide mejor conocido de este grupo, se presume proviene de la histidina. Esta sustancia también, a su vez, puede provenir del imidazolglicerofosfato. (Fig. 13-52). Otros alcaloides tienen como precursor a la histamina (producto de la descarboxilación de la histidina), que al igual que la serotonina, es bien conocida en el Reino Animal. La histamina se ha aislado de especies del género *Urtica*, cuyos pelos epidérmicos tienen efectos irritantes (Ver Cap. 21) y también de la espinaca (*Spinacia oleracea*, Fam. Chenopodiaceae).

I. BIOSÍNTESIS DEL NUCLEO DE LA PURINA Y SUS ALCALOIDES

El esqueleto de la purina se forma a partir de las unidades de ribosa fosfato, comenzando con el 5-fosforibosil pirofosfato, el cual es convertido a 5-fosforibosilamina; el grupo amino de este compuesto proviene de la transaminación de la asparagina. Este nitrógeno luego se convierte en el N₉ del anillo purínico; de seguidas, la glicina se fija a este grupo amino mediante un enlace peptídico. El primer nucleótido de la purina que se for-

ma en esta biosíntesis es la inosina-5'-fosfato, la cual se convierte en xantoxina-5'-fosfato, nucleótido que contiene la base xantina, que posiblemente primero es liberada y luego metilada para originar los alcaloides. (Fig. 13-53). Por otra parte, la inosina-5'-fosfato puede también convertirse en los nucleótidos de la adenina y guanina, componentes de los ácidos nucleicos.

XV. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE ALCALOIDES (Ver Cap. 28)

PROBLEMAS:

1. ¿Cuál es la importancia de los alcaloides, en Quimiotaxonomía? y ¿cuáles son las complicaciones que aparecen cuando se les usa como caracteres taxonómicos?
2. ¿Cuál es la relación biogenética entre proteínas y alcaloides?
3. La atropina es extensamente utilizada en el campo farmacéutico. Ella no existe como metabolito en la planta. Explique.
4. Las familias Loganiaceas y Menispermaceas están relacionadas botánica y farmacológicamente en cuanto a que son fuentes de alcaloides. ¿Cuál es la razón de esto?

5. ¿Por qué la brucina y la quinina se utilizan industrialmente en la resolución de

mezclas racémicas de ácidos ópticamente activos?

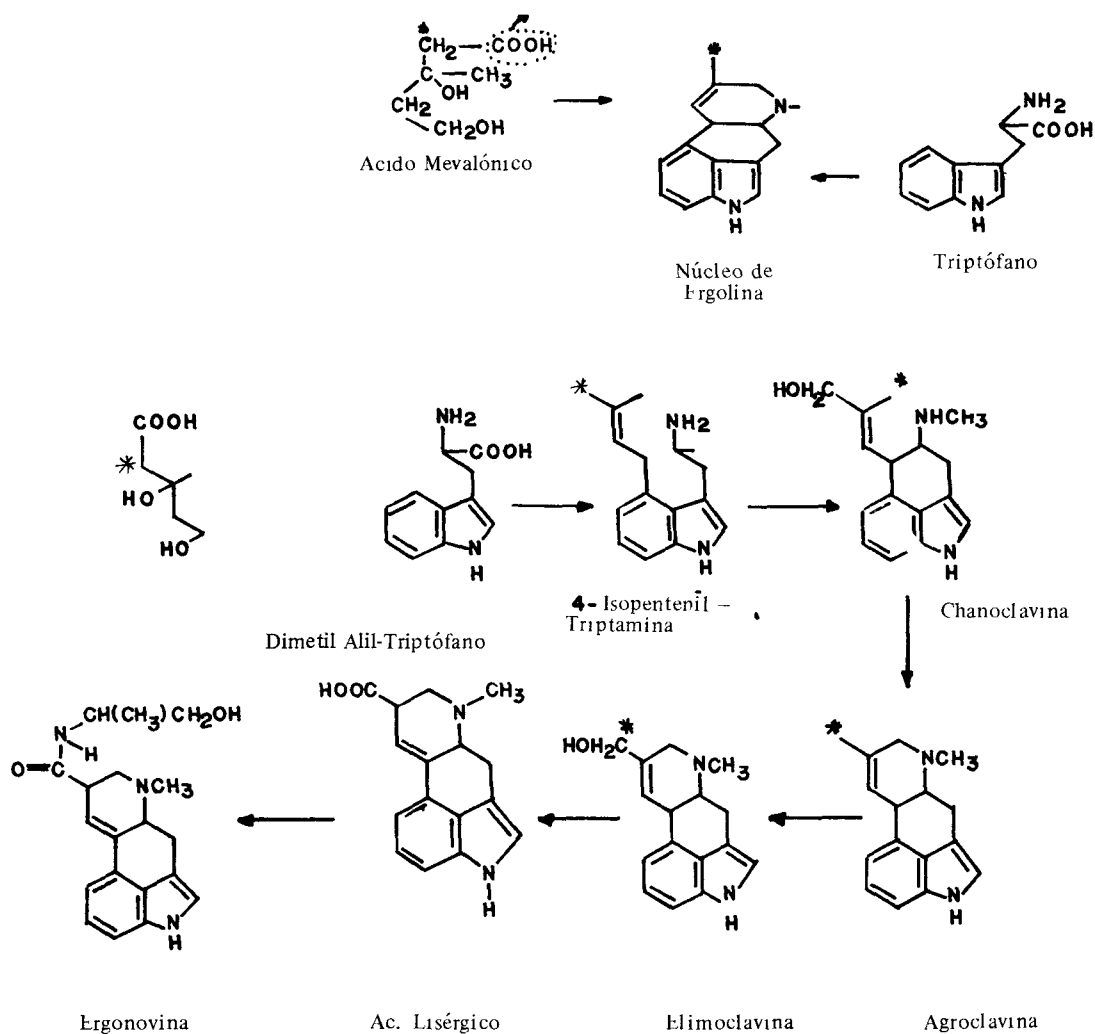


Fig. 13-49. Biosíntesis de alcaloides derivados de la Ergolina.

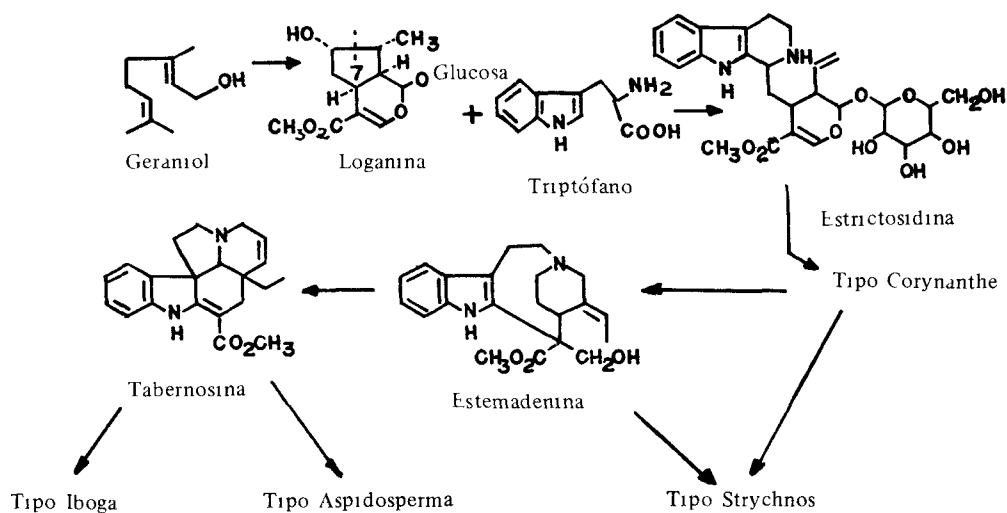


Fig. 13-50. Formación de los alcaloides indólicos complejos.

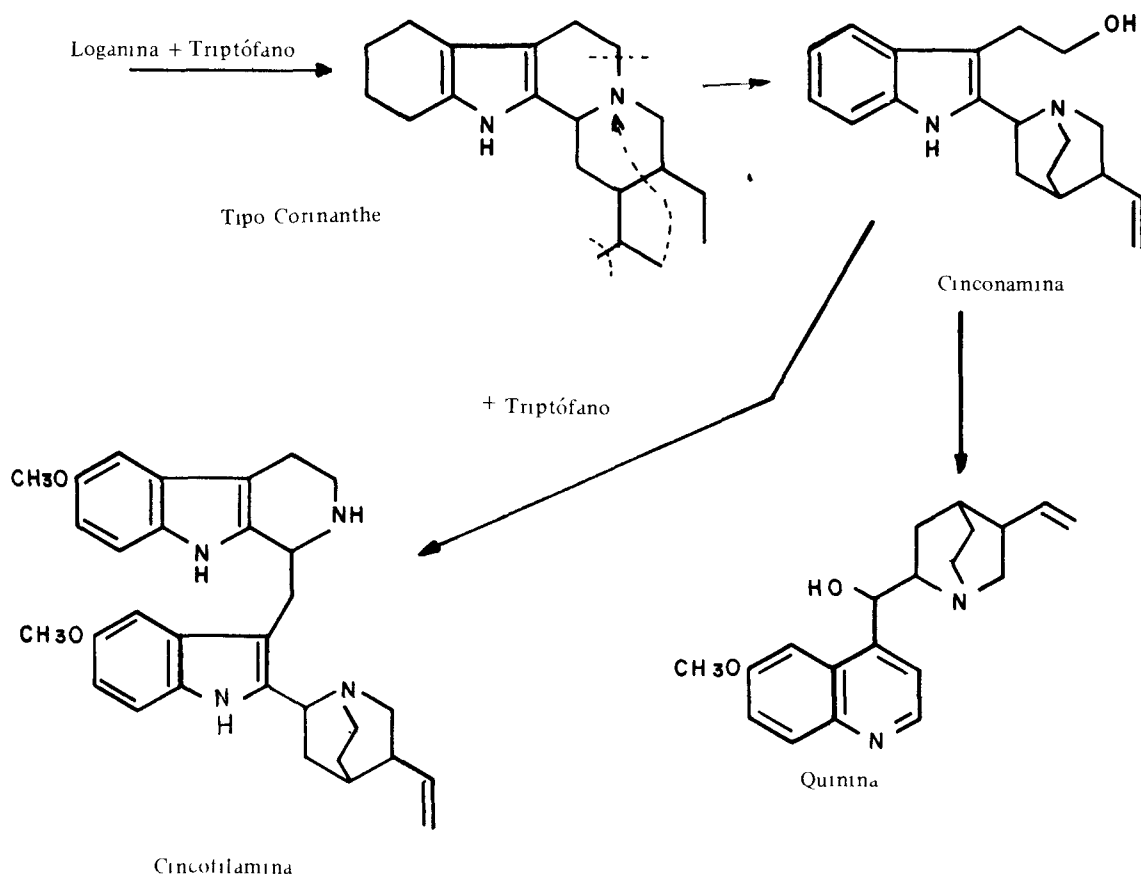
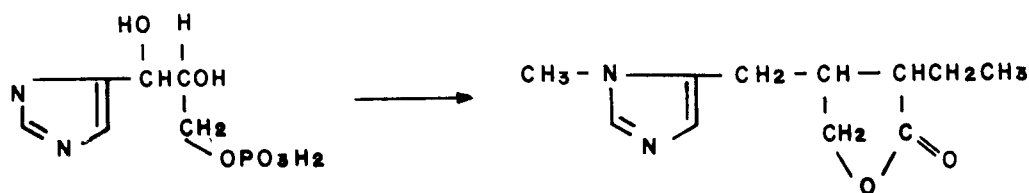


Fig. 13-51. Formación de los alcaloides de la Quina.



Imidazolglícerofofato

Pilocarpina

Fig. 13-52. Biosíntesis de la Pilocarpina.

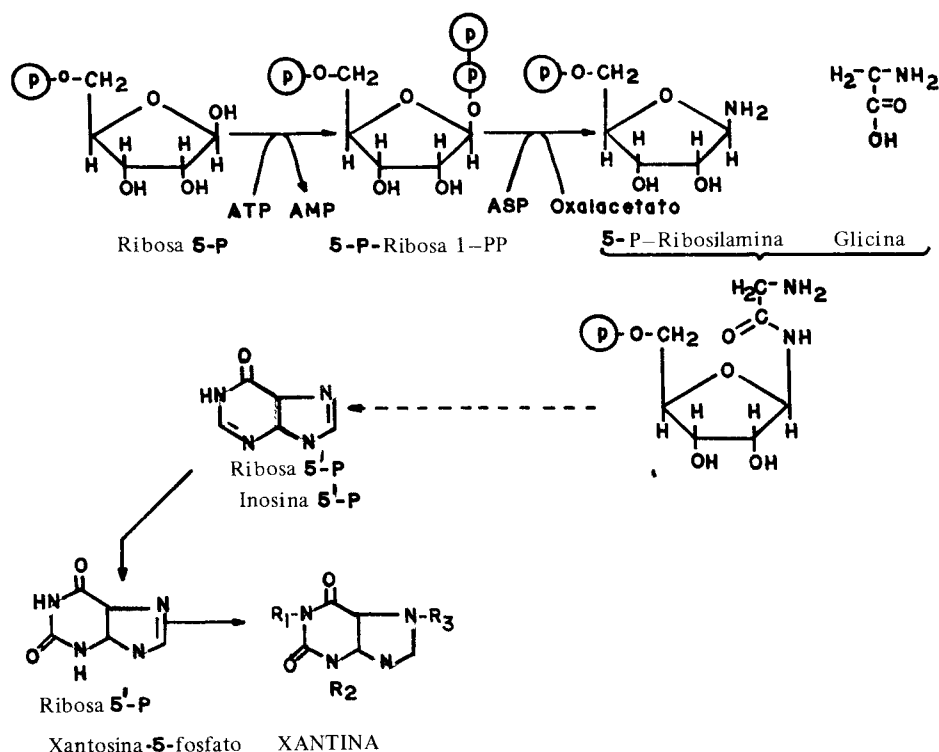


Fig. 13-53. Biosíntesis de las Bases Púricas.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. AYER, W. A. Lycopodium alkaloids. *Saroxina. Tetrahedron*, 21: 2169 (196).
2. BISSET, N. G. The tertiary alkaloids of some Asian species of *Strychnos*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 23: 2445 (1973).
3. BURNELL, R. H. y J. D. MEDINA. Alkaloids of *Aspidosperma cuspa*. *Phytochemistry*, 7: 2035-2051 (1968).
4. CORDELL, G. A. The biosynthesis of indole alkaloids. *Lloydia*, 37:219-298 (1974).
5. GUINAEUDEAU, H. Aporphine alkaloids. *Lloydia*, 38: 275-338 (1975).
6. LEET, E. Alkaloids biosynthesis. *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 18: 179-196 (1967).
7. MEISTER, I. The occurrence of alkaloids in the Rutaceae. *Fitoterapia* 44: 123 (1973).
8. ROBINSON, T. Metabolism and Function of Alkaloids in Plants. *Science* 184:430 (1974).
9. WILLMAN, J. General relationships among plant and their alkaloids. *Econ. Bot.*, 17: 180-185 (1963).
10. ZSADON, B. Dimeric alkaloids of secodine type from *Amsonia tabernaemontana* roots. *Phytochemistry*, 14: 1438-9 (1975).

—oOo—

CAPITULO 14

TERPENOIDES
Y
ACEITES
VOLATILES



Los aceites volátiles o esencias extraídas de plantas odoríferas, constituyen valiosa materia prima para la preparación de seductoras fragancias, exóticos perfumes, aromáticos y cosméticos.

I. DEFINICION

Los aceites volátiles, o esencias, constituyen un grupo de sustancias de sumo interés desde el punto de vista académico e industrial. Son responsables de las fragancias de las flores y otros órganos vegetales. Están constituidos por terpenos, hidrocarburos alifáticos, alcoholes, aldehidos, cetonas, ésteres, fenoles, lactonas, etc. Producidos por numerosos especies, son particularmente abundantes en las familias Labiateae, Umbelliferae, Rutaceae, Mirtaceae, Cruciferae y Geraniaceae.

II. LOCALIZACION "IN SITU"

Los aceites volátiles se localizan en determinados sitios de la estructura vegetal, en células normales o modificadas o también en estructuras especializadas tales como cavidades esquizógenas, vasos secretores, pelos glandulares, canales lisígenos, etc. Pueden, asimismo, estar depositados en tejidos específicos como en el pericarpio de los frutos cítricos y en los tubos oleíferos de los Umbelíferas, en los pétalos de las Rosas, en la corteza del tallo y hojas del Canelo, en las maderas del Alcanforero y del Sándalo, en los pelos glandulares de hojas, tallos y flores de la Menta, en las raíces de la Valeriana, etc.

III. CARACTERISTICAS GENERALES

Generalmente, los aceites volátiles obtienen

dos de distintos órganos de una misma planta tienen composición química idéntica o similar, pero cuando se obtienen de especies botánicas diferentes, dicha composición también difiere o la proporción de sus constituyentes individuales no es la misma, ni tampoco lo son sus características físicas.

Los aceites esenciales son generalmente líquidos aromáticos, miscibles con lípidos y solventes lipófilos; incoloros, particularmente cuando están frescos, ya que al oxidarse se resinifican y toman color oscuro (lo cual se previene depositándolos en recipientes de vidrio de color ámbar totalmente llenos y cerrados perfectamente). La mayoría de los aceites volátiles son menos densos que el agua, inmiscibles con ella, pero lo suficientemente solubles para impartirle su olor (las aguas aromáticas dependen de esta ligera solubilidad). Algunos son sólidos y forman mezclas eutécticas como el caso del mentol y el alcanfor. Tienen altos índices de refracción y son, en su mayoría, ópticamente activos, siendo la rotación específica una propiedad importante para la identificación.

Ya que los aceites volátiles son mezclas de constituyentes diversos, generalmente consisten de una porción líquida, compuesta por hidrocarburos, la cual recibe el nombre de *eleopteno*; la porción sólida está formada por hidrocarburos oxidados y se denomina *estearopteno*. La esencia de menta debe sus propiedades a la porción sólida que es el mentol. Estearoptenos líquidos son eucaliptol, eugenol y salicilato de metilo.

IV. DIFERENCIAS GENERALES ENTRE ACEITES VOLATILES ACEITES FIJOS

Aceites volátiles

1. Son volátiles a temperatura ordinaria.
2. Pueden ser destilados por arrastre de vapor en condiciones ordinarias.
3. No dejan mancha grasosa permanentemente en el papel.
4. No contienen glicéridos y, por lo tanto, no pueden ser saponificados con álcalis.

Aceites fijos

1. No son volátiles a temperatura ordinaria.
2. No pueden ser destilados.
3. Dejan mancha permanente en el papel.
4. Contienen glicéridos y forman jabones con álcalis.

V. COMPOSICION QUIMICA

Como dijimos, los aceites volátiles consisten en mezclas de diversas sustancias, generalmente complejas (hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, óxidos, etc.) a excepción de casos muy peculiares como por ejemplo: la esencia de Pezjua, que casi en su totalidad es salicilato de metilo; el aceite de Clavo, que contiene principalmente augenol en un 85%; el piperonal que es el mayor constituyente de la esencia de Heliotropo y la vanillina que lo es para la esencia de Vainilla. Esto nos hace pensar que cualquier esencia puede contener compuestos diversos igualmente importantes, razón por la cual clasificar estos productos naturales se hace difícil; en otras palabras, el grupo en el cual se ubica determinada esencia, no nos dice necesariamente que el constituyente que sirve de patrón referencial sea el de mayor proporción. Los hidrocarburos constituyen un considerable porcentaje de los aceites, pero sus derivados oxigenados son los responsables del olor, sabor y propiedades farmacológicas de los mismos.

VI. CLASIFICACION

Los componentes de los aceites volátiles pueden clasificarse en cuatro grandes grupos:

- a) Hidrocarburos terpénicos y sus derivados oxigenados.
- b) Hidrocarburos alifáticos y sus derivados oxigenados.
- c) Derivados del benceno.
- d) Compuestos misceláneos.

VII. TERPENOS Y SUS DERIVADOS

Hablando en un sentido amplio, el término terpeno comprende a todos los compuestos que tienen una relación estructural con la molécula del isopreno: el 2-metil-butadieno-1,3 (Fig. 14-1). Puede considerarse el iso-

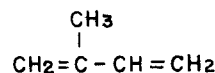


Fig. 14-1. ISOPRENO

preno como la forma instaurada del isopentano, y las estructuras terpénicas como constituidas de dos o más unidades isoprenicas ligadas en diversas maneras, con diferentes tipos de cierres de anillos, con diferente grado de insaturaciones y con distintos grupos funcionales (Tabla 14-1).

Como se han aislado sustancias cuyas estructuras no siguen estas condiciones, hoy en día se prefiere hablar de la *regla biogenética del isopreno*, la cual toma en cuenta el hecho de que cualquiera de estos compuestos puede tener su origen en un precursor isoprenoide, que sucesivamente puede sufrir alteraciones estructurales durante el proceso biosintético. El término terpenoide se refiere tanto a los terpenos (hidrocarburos) como también a otros compuestos cuyos esqueletos carbonados básicos se derivan del ácido mevalónico o de un precursor íntimamente relacionado.

Las variaciones estructurales, pueden ilustrarse gráficamente en forma abreviada, asumiendo la existencia de un átomo de carbono donde termina la línea de valencia, o donde forma un ángulo. Los grupos metilo (CH_3) o

metileno (CH_2) se señalan como tales o pueden representarlos mediante líneas (Véanse las figuras subsecuentes).

A. HEMITERPENOS

El isopreno no ocurre libre en la naturaleza como producto estable, aislable, pero se halla

La mayoría de estos compuestos no son específicos para especies o géneros botánicos determinados, aunque en una misma planta puede encontrarse predominando cierto tipo de monoterpenos.

Industrialmente se utilizan como materia prima, mediante modificaciones químicas, para

TABLA 14-1

LAS AGRUPACIONES DE ATOMOS DE CARBONO EN LOS TERPENOIDES VEGETALES		
Nº de Unidades de Isopreno	Nº de Carbonos	Clase o Tipo
1	C_5	Isopreno
2	C_{10}	Monoterpenos
3	C_{15}	Sesquiterpenos
4	C_{20}	Diterpenos
6	C_{30}	Triterpenos
8	C_{40}	Tetraterpenos
n	C_n	Polisopreno (caucho)

como una sustancia muy reactiva en las células vegetales. Diversos compuestos tienen estructuras con esqueleto isoprenoide, libre o combinado como ésteres y éteres. Así tenemos, por ejemplo, el alcohol isoamílico presente en las esencias de Eucalipto y Menta; al ácido isovalérico contenido en la esencia de Valeriana, Anís estrellado y Eucalipto; el ácido tíglico en los Geranios y el ácido angélico en el género *Archangélica* (Fig. 14-2).

B. MONOTERPENOS

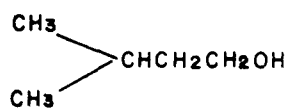
Los monoterpenos están constituidos por dos unidades de isopreno y generalmente poseen 10 átomos de carbonos (algunos han perdido uno o más de éstos). Físicamente son incoloros, insolubles en agua, de olor fragante, muchos son ópticamente activos y fácilmente sufren rearrreglos durante los procesos bioquímicos celulares.

proporcionar aromas y sabores artificiales; por ejemplo, el citral puede condensarse con acetona y ciclizarse para generar iononas. Los pinenos pueden hidratarse y luego romperse térmicamente para producir linalol o pueden isomerizarse e hidratarse a borneol, que luego se oxida a alcanfor.

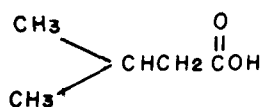
Los monoterpenos comprenden tres sub-grupos: acíclicos, monocíclicos y bicíclicos.

1. MONOTERPENOS ACICLICOS:

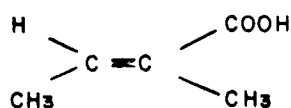
Hallamos aquí los hidrocarburos ocimeno y mirceno y sus estados de oxidación, los alcoholes geraniol, nerol y linalol, los aldehídos geranial y neral y la cetona artemisiona (Fig. 14-3). El enlace C_2 y C_3 origina los isómeros *cis* y *trans*, formas denominadas nerol y geraniol, respectivamente, según que su origen sea los aceites de Naranja (nerolí) y Bergamota



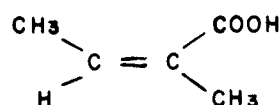
Alcohol Isoamílico



Acido iso-Valérico



Acido Tíglico



Acido Angélico

Fig. 14-2. Aceites volátiles hemiterpénicos.

para el primero y las de Geranio, Rosa y Citronela, para el segundo. El nerol, geraniol, citronelol, neral, geranial y citronelal ocurren en cantidades variables de sus isómeros, con dobles enlaces entre C₆ y C₇ o entre C₇ y C₈, lo cual redundo en variaciones físicas del aceite. La mezcla de geranial y neral se denomina citral, el cual constituye el 80% del aceite de Citronela o Malojillo (*Cymbopogon citratus*, Fam. Graminae). El geraniol es fácilmente convertible a terpinol, principal constituyente de la esencia de Jacinto. El linalol se presenta en las formas *d* y *l*, siendo esta última muy abundante en las esencias de Lavanda y Bergamota.

2. MONOTERPENOS MONOCICLICOS:

La gran mayoría de los monoterpenos mo-

nocíclicos, tienen el esqueleto del p-mentano, con variaciones estructurales por la presencia de dobles enlaces y de grupos funcionales. Comprenden:

- Los derivados de hidrocarburos C₁₀H₁₆, con un anillo y dos dobles enlaces. Aquí se ubican el d-limoneno, presente en las esencias cítricas y de otras Rutáceas. El α-felandreno y el β-felandreno, en ciertos eucaliptos y los terpinenos α, β y γ, abundantes en las Pináceas (Fig. 14-4).
- Derivados de hidrocarburos C₁₀H₁₈ con un doble enlace. Son los alcoholes terpinolles, al estado libre y esterificados, en los aceites esenciales del Nerolí y Jacinto. También la pulegona y la piperitona, presentes en especies del género *Mentha*, Fam. Labiatae (Fig. 14-5).
- Derivados de hidrocarburos C₁₀H₂₀: los *mentanos*, hidrocarburos saturados que no existen al estado natural, pero sí sus derivados correspondientes: --mentol, mentona y carvona en la esencia de Menta y Alcaravea. El cineol o eucaliptol, copioso en las esencias de Eucalipto y Cayeput, es un éter óxido interno que resulta de la deshidrogenación del diol cis-1-8terpina. El ascaridol es un peróxido, principio activo de la esencia vermífuga de Quenopodio, extraída de la *Chenopodium ambrosioides* variedad *antihelminthicum*, Fam. Chenopodiaceae (Fig. 14-6).
- Iononas* o *Ironas*:

Son productos naturales estructuralmente parecidos a los monoterpenos monocíclicos pero con átomos de carbono adicionales. Poseen extensa aplicación en la industria de perfumería (Fig. 14-7).

3. MONOTERPENOS BICICLICOS:

Ostentan un doble enlace y la presencia de un segundo anillo que puede tener 2, 3 ó 4 átomos de carbono comunes con el primer anillo. Aquí encontramos cinco sub-grupos derivados de cinco hidrocarburos, que son (Fig. 14-8):

- Tuyano y sus relativos: sabinol, α-tuyeno, saboneno y tuyona.
- Carano: carenos y carona.

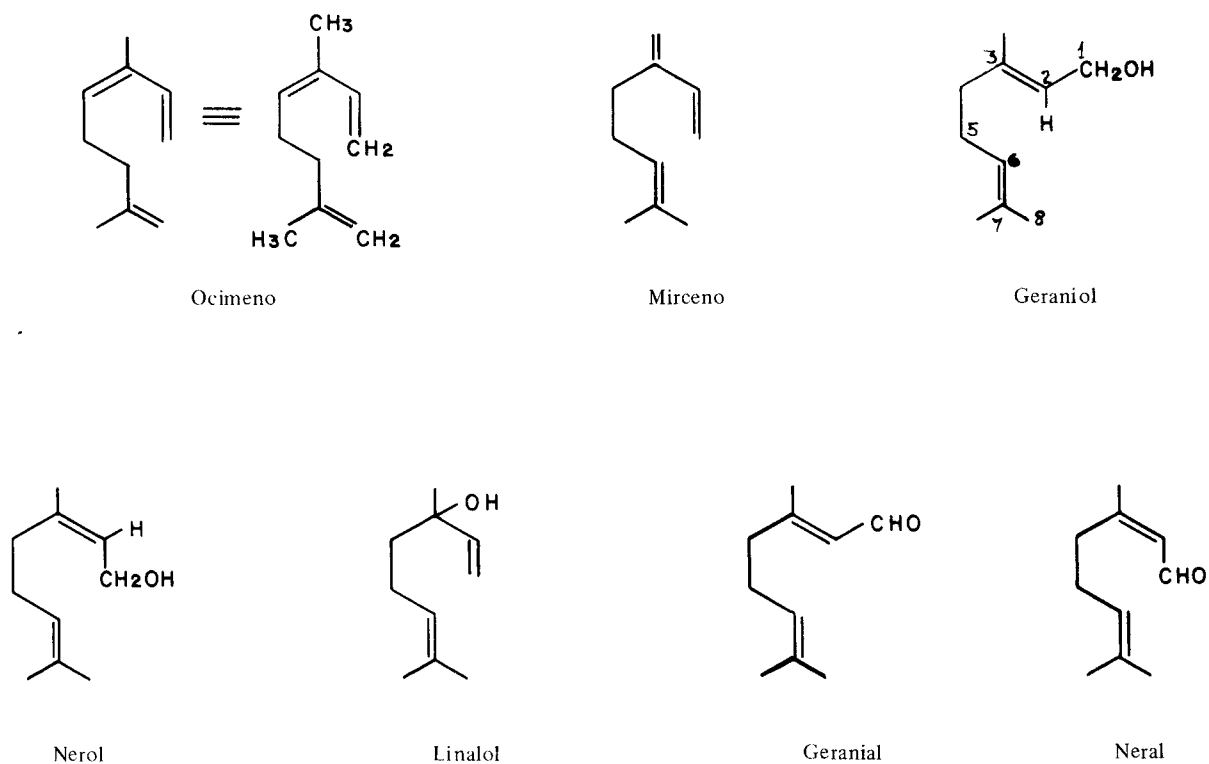


Fig. 14-3. Monoterpenos acíclicos.

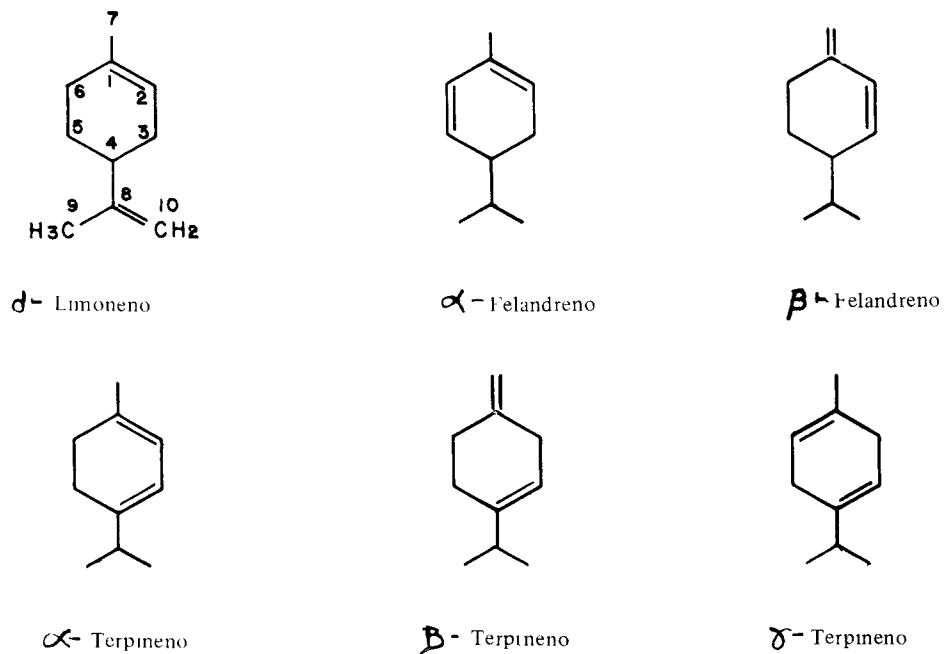


Fig. 14-4. Monoterpenos monocíclicos.

Fig. 14-5

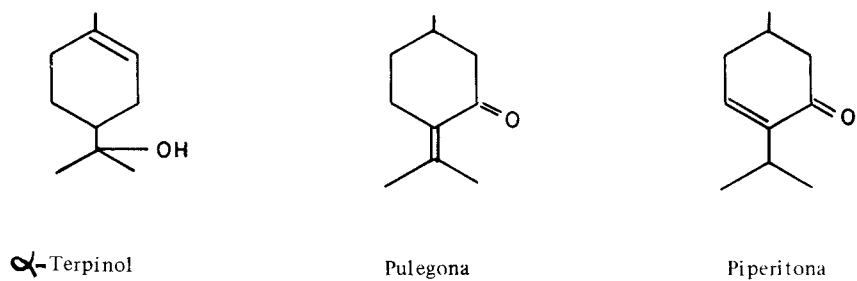


Fig. 14-5. Derivados de Hidrocarburos $C_{10}H_{18}$

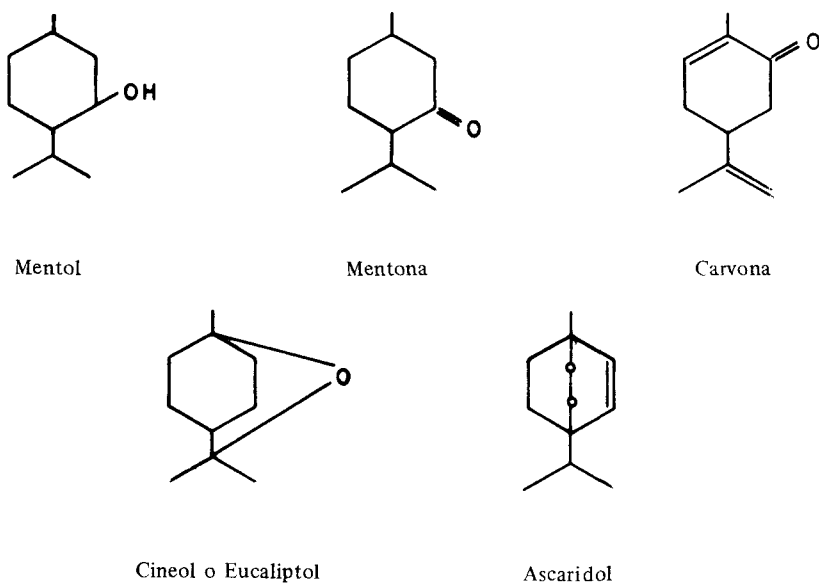


Fig. 14-6. Derivados de Hidrocarburos $C_{10}H_{20}$

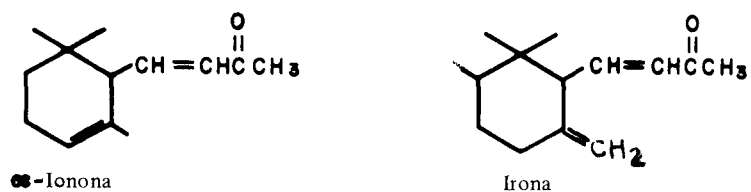
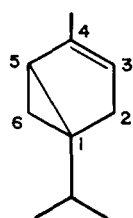
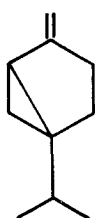


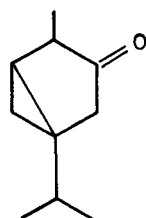
Fig. 14-7



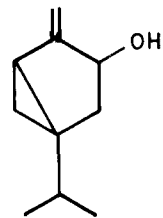
α - Tuyeno



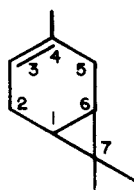
Saboneno



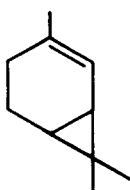
Tuyona



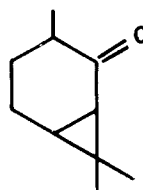
Sabinol



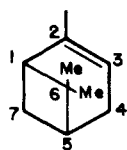
Car-3-eno



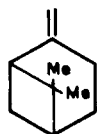
Car-4-eno



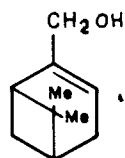
Carona



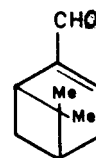
α - Pineno



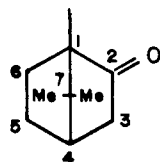
β - Pineno



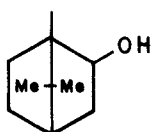
Mirtenol



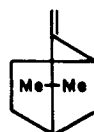
Mirtenal



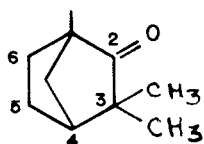
Alcanfor



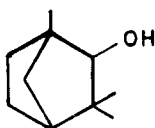
Borneol



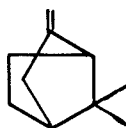
Canfeno



Fencona



Alcohol
Fenchílico



α - Fenqueno

Fig. 14-8. Monoterpenos bicíclicos.

- c) Pinano: α y β -pinenol, mirtenol y mirtenal.
- d) Canfano: canfeno, alcanfor y borneol.
- e) Fenchano: α -fenqueno, fencona y alcohol fenchílico.

Los pinenos están presentes en la trementina de pino y el borneol en la esencia de Romero, sobretodo.

Los monoterpenos de mayor distribución en los vegetales son: α -pineno, cineol, limoneno, los falandrenos α y β , geraniol y linalol, razón por la cual se concluye que las plantas tienden a formar terpenos monocíclicos tipo p-mentano predominantemente, siendo más frecuentes las formas bicíclicas.

C. SESQUITERPENOS

Estos compuestos forman la fracción de aceites volátiles con el punto de ebullición más alto. Están constituidos por el enlace de tres unidades isopreno y su fórmula condensada en $C_{15}H_{24}$. Son insaturados y pueden ser: (Fig. 14-9).

1. ACICLICOS:

El farnesol y el nerolidol, presentes en el bálsamo del Perú (gen. *Miroxylon*, Fam. Leguminosae) y la esencia de Naranja (*Citrus aurantium*, Fam. Rutaceae).

2. MONOCICLICOS:

El zingibereno en el Gengibre (*Zingiber officinale*); α -bisaboleno y humuleno en la Manzanilla (*Matricaria chamomilla*, Fam. Compositae).

3. BICICLICOS:

El cadaleno en el aceite del cedro rojo (gen. *juniperus*); β -selineno, santonina (una lactona) y la α -ciperona en las Pináceas.

4. TRICICLICOS:

Los santalenos y sus alcoholes correspondientes —santaloles— ocurren en el aceite de Sándalo (gen. *Santalum*).

5. SESQUITERPEN-LACTONAS:

La sesquiterpen-lactonas poseen un esqueleto patrón de 15 átomos de carbono, teóricamente derivado de la unión de tres unidades isopreno. Se han aislado de las familias Compositae y Umbelliferae. Farmacológicamente algunas son amebicidas, mientras que otras tienen actividad analgésica o citotóxica. (Fig. 14-10).

6. AZULENOS:

Este es un grupo particular de sesquiterpenos, cuyo nombre deriva de su color azul o violáceo, de importancia terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias. Son compuestos insaturados, inestables, con doble anillo penta y hepta carbonado. Como ejemplo merecen citarse el guayazuleno en la resina de Guayaco, y el vetivazuleno, en la esencia de Camomila o Manzanilla (Fig. 14-11).

El color de los azulenos también puede obtenerse cuando se hidrogenan aceites vegetales en presencia de vanadio o selenio, estableciéndose un sistema de dobles enlaces conjugados que originan hidrocarburos de intenso color azul, que al mezclarse con sustancias amarillas del mismo aceite, producen el color verdoso típico de éstos.

D. DITERPENOS

Los diterpenos son derivados de hidrocarburos $C_{20}H_{32}$, con puntos de ebullición altos, constituyentes de resinas y sustancias resinosas (Fig. 14-12). En este grupo, son relevantes:

1. DITERPENOS ACICLICOS:

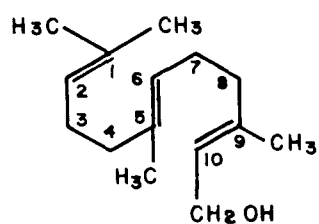
El fitol que forma parte de la clorofila y las vitaminas K-1 y E.

2. DITERPENOS MONOCICLICOS:

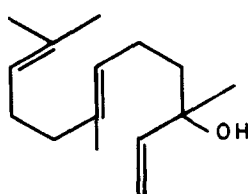
Puede citarse la vitamina A-1 (Retinol).

3. DITERPENOS BICICLICOS:

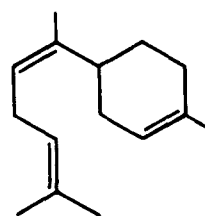
Representados por el manool, extraído del género *Pinus* y el ácido labdanólico, extraído de la goma Lábdano.



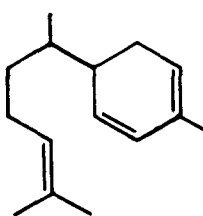
Farnesol



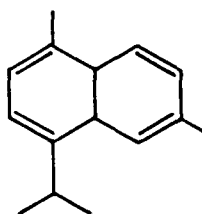
Nerolidol



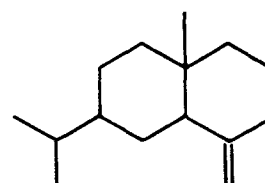
α -Bisaboleno



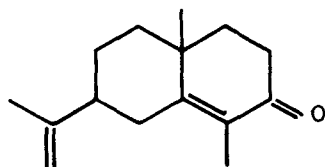
Zingibereno



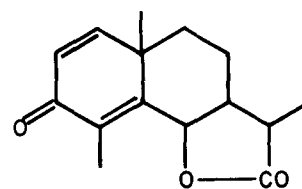
Cadaleno



β -Selineno



α -Cyperona



Santonina

Fig. 14-9. Sesquiterprenos.

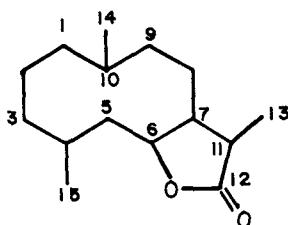
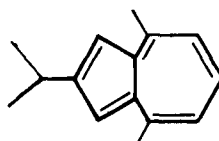
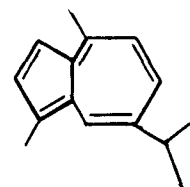


Fig. 14-10. Sesquiterpénlactona.



Vetivazuleno



Guayazuleno

Fig. 14-11. Azulenos.

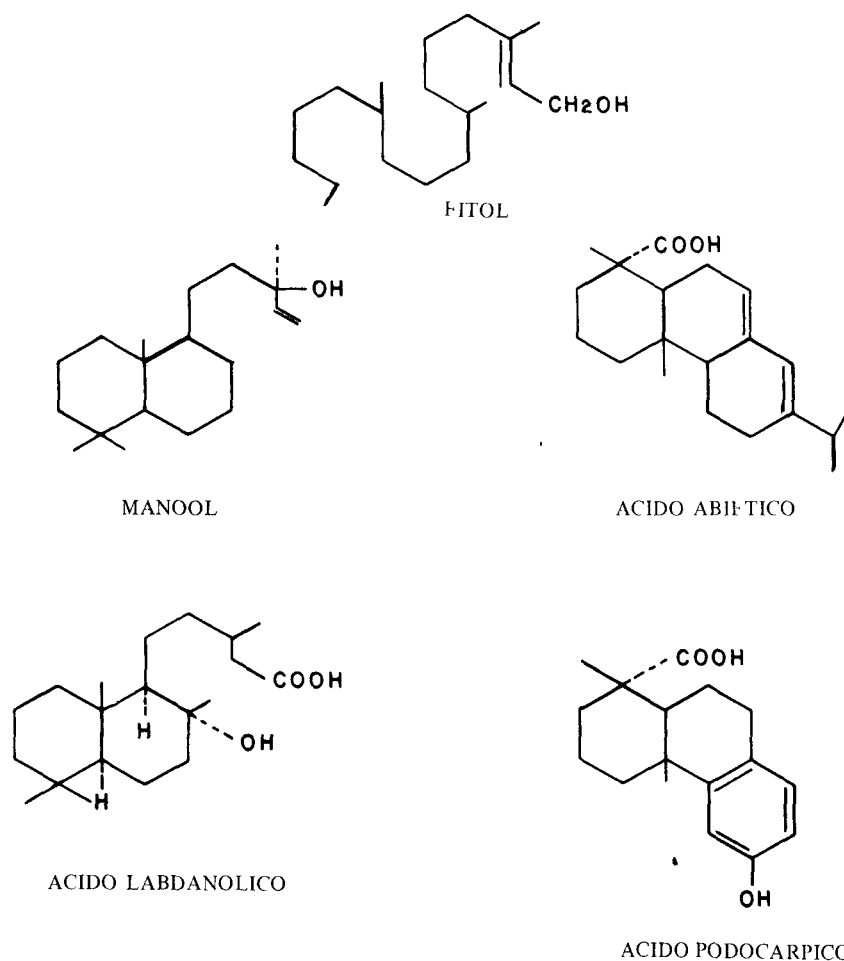


Fig. 14-12. Diterpenos.

4. DITERPENOS TRICICLICOS:

Ácidos resínicos de las coníferas: los ácidos dextro y levo pimáricos, el ácido abiético y el ácido podocárpico.

5. GIBERELINAS:

Relacionados con los diterpenos, estos compuestos de interés fisiológico, forman el grupo de las hormonas vegetales llamadas *Giberelinas* A_1 , A_2 , A_3 , etc., que poseen el esqueleto del *gibano*, siendo la más conocida el ácido giberélico (giberelina A_3) (Fig. 14-13). Estas hormonas estimulan la síntesis de ciertas enzimas.

E. SESTERTERPENOS U OFIOBOLINAS

Son principios tóxicos aislados de hongos patógenos. El ofiobolano es el hidrocarburo patrón, constituido de cinco unidades isoprenícas unidas cabeza a cola (Fig. 14-14).

TERPENOIDES SUPERIORES

F. TRITERPENOS

Los triterpenoides están ampliamente distribuidos en los reinos animal y vegetal en forma libre o como ésteres y glicósidos. Comprenden varios sub-grupos:

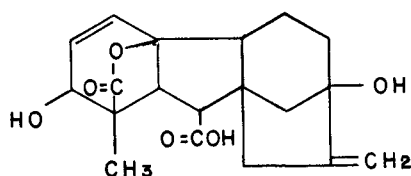


Fig. 14-13. Acido Giberélico.

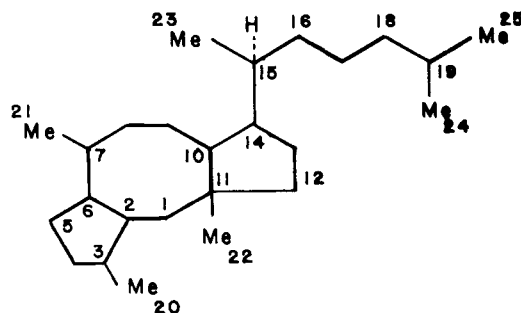


Fig. 14-14. Ofiobolano.

1. ACICLICOS:

El representante más importante es el escualeno, abundante en el reino animal y en la porción insaponificable de los aceites vegetales. Es un intermediario en la biosíntesis de esteroides y triterpenos cíclicos (Ver Cap. 15).

2. TETRACICLICOS:

Presentes en ciertas resinas, como es el caso del eufol y el euforbol (gen. *Euphorbia*) (Fig. 14-15) y también en la porción insaponificable de los aceites. El lanosterol, en la grasa de lana, levadura y plantas superiores, actúa como intermediario en la biosíntesis de triterpenos y esteroides (Ver Cap. 15).

3. LIMONOIDES, MELIACINAS y SIMAROBOLIDOS:

Este es un grupo de sustancias amargas, aisladas de las familias Rutaceae, Meliaceae y Simarubaceae. Químicamente se corresponden a isoprenoides polioxigenados que biológicamente pueden considerarse derivados de los triterpenoides eufol y tirucalol y con interconversiones metabólicas entre sí. Ejemplo: quasina de la *Quasia amara* y glaucarubina de la *Simaruba glauca*, ambas de la Familia Simarubaceae, utilizadas como febrífugo y antidisentérico (Fig. 14-16).

4. PENTACICLICOS:

Las saponinas triterpenoides pertenecen al grupo de los triterpenos pentacíclicos y sus características generales se comparan con las

de las saponinas no terpenoides. Abundan en la dicotiledóneas, particularmente en las familias Poligalaceae, Caryophyllaceae, Lobeliaceae, Sapindaceae, Leguminosae, Chenopodiaceae, etc. En la mayoría de ellas la sapogenina está ligada a una cadena azucarada o también a unidades de ácido urónico, o ambos, generalmente en la posición 3.

Podemos clasificar las saponinas triterpenoides en tres sub-grupos representados por: la α -amirina, la β -amirina y el lupeol (Fig. 14-17).

- Las saponinas de la α -amirina, también conocidas como el subgrupo del ácido ursólico, están presentes en las Familias Ericaceae y Labiateae.
- La β -amirina es el constituyente principal de la resina de Elemi. También son comunes los ácidos oleanólico y glicerrético. Este último se condensó con el ácido glucurónico para producir el glicósido glicirrina, en el Regaliz (gen. *Glycyrrhiza*, Fam. Leguminosae).
- En el sub-grupo del Lupeol con conocidas la betulina y el taraxasterol, aislados del Abedul (gen. *Betula*) y el Diente de León (gen. *Taraxacum*), respectivamente.

G. TETRATERPENOS

Grupo constituido por los carotenoides, pigmentos amarillos o anaranjados muy distribuidos en los reinos vegetal y animal. El nombre proviene de *caroteno*, primer término en esta serie, aislado de la zanahoria en el año 1831. Exhiben numerosos dobles enlaces conjugados,

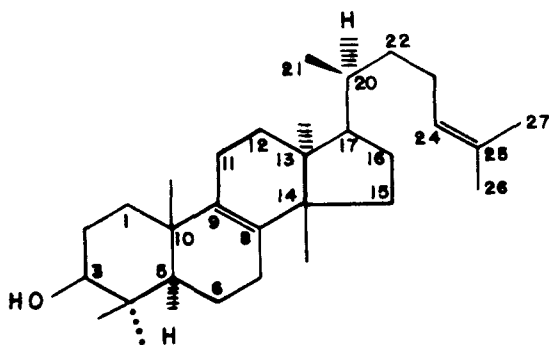


Fig. 14-15.

Eufol: (20 β - H)

Tirucalol: (20 α - H)

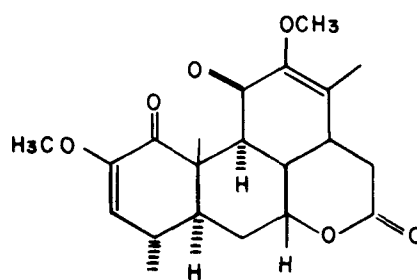
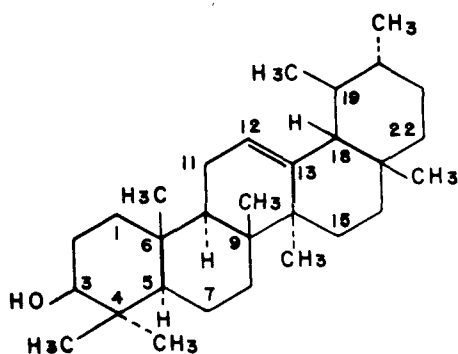
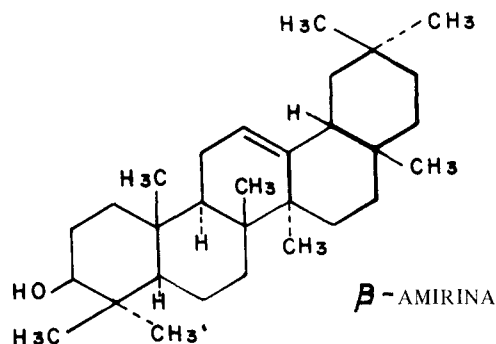


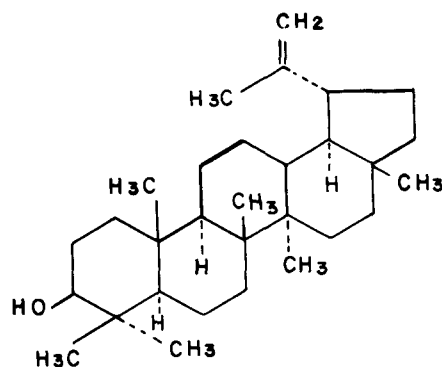
Fig. 14-16. Quasina.



α -AMIRINA



β -AMIRINA



LUPI-OL

Fig. 14-17. Saponinas Triterpenoides.

son muy oxidables y destruibles por la luz y el calor.

Los caratenoides comprenden dos grupos: a) hidrocarburos; b) sus derivados oxigenados o *xantofilas* (alcoholes, aldehídos, cetonas, epóxidos y ácidos); los primeros son solubles en éter y las últimas en alcohol.

Los hidrocarburos más conocidos son los α y β carotenos y el licopeno (pigmento rojo

del tomate). El β -caroteno (Fig. 14-18) es el más abundante, generalmente acompañando a la molécula de clorofila. Por hidrólisis enzimática se rompe su molécula en dos mitades, originando dos moléculas de vitamina A, en el organismo animal.

Casi todos los carotenoides de origen natural son tetraterpenoides con 8 unidades isopreno. Los dobles enlaces, con muy pocas ex-

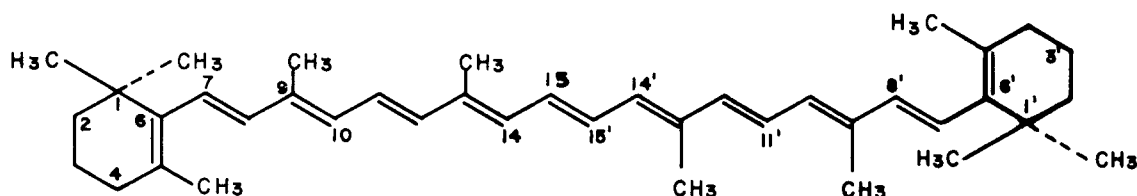


Fig. 14-18. B Caroteno.

cepciones, tienen una configuración *trans* y en la mayoría de los carotenoides cíclicos el enlace entre el anillo terminal y la cadena central es simple y por deshidrogenación es posible transformarlo en enlace doble; los derivados entonces se designan con el prefijo *retro*; p. ej. el retrodehidrobetacaroteno.

Las xantofilas, abundantes en las algas y frutos, pueden clasificarse como sigue:

- Carotenoides hidroxilados, donde el grupo hidroxilo puede estar libre o esterificado: luteína y criptoxantina.
- Los carboxicarotenoides: la bixina del Achote u Onoto (*Bixa orellana*).
- Epoxicarotenoides, como la flavoxantina y la violaxantina.
- Oxocarotenoides: la rodoxantina.
- Carotenoides metoxilados: la rodovibrina.

H. POLITERPENOS

Los politerpenos más importantes son el caucho, el balatá y la gutapercha. El caucho es el producto de mayor uso, en sentido técnico; está constituido de 500 a 5.000 unidades isoprenicas, exhibiendo dobles enlaces en la forma *cis*. El látex se forma en los tubos laticíferos, donde está suspendido como gotitas, conjuntamente con otros compuestos como proteínas, alcaloides, y elementos celulares como ribosomas y mitocondrios.

Las especies productoras de caucho son: *Hevea brasiliensis* (Fam. Euphorbiaceae), *Manihot alaziovii* (Fam. Euphorbiaceae), *Parthenium argentatum* (Fam. Compositae), *Ficus elastica* (Fam. Moraceae), *Castilloa elastica* (Fam. Moraceae) y *Achras sapota* (Fam. Sapotaceae). (Ver. Cap. 2).

VIII. HIDROCARBUROS ALIFATICOS Y SUS DERIVADOS

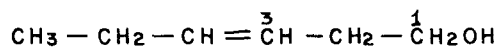
El segundo grupo mayor de los componentes de los aceites volátiles comprenden compuestos de largas cadenas de hidrocarburos y sus derivados oxigenados, tales como aldehídos, cetonas, ácidos, éteres. Estos hidrocarburos van desde el n-heptano (abundante en las Pináceas) hasta moléculas de 15 a 35 átomos de carbono (Fig. 14-19). El hexen-3-ol-1 es el alcohol responsable del típico olor percibido cuando se estruja una hoja en la mano o se corta la grama.

IX. DERIVADOS DEL n-PROPIL BENCENO

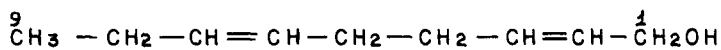
El tercer grupo mayor de constituyentes de las esencias vegetales se refiere a los productos derivados del benceno o específicamente del n-propil-benceno y sus diversos niveles de oxidación. El anillo aromático puede presentar grupos hidroxietoxi y dioximetilén, mientras que la cadena lateral isopropílica puede tener grupos hidroxilos o carboxilos o formar parte de un grupo lactónico como en el caso de la cumarina y los derivados cumarínicos (Ver Cap. 16).

La miristicina, es constituyente del aceite de nuez moscada (Ver Cap. 19).

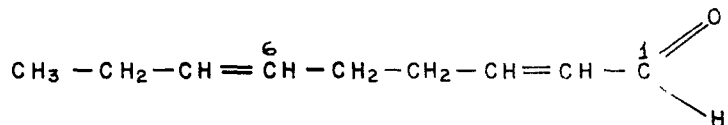
Muchas sustancias de este grupo muestran interrelaciones mediante procesos químicos; tal es el caso de la vainillina, que se forma por isomerización, seguida de oxidación, del eugenol (Fig. 14-20).



Hexen - 3 - ol - 1



Nonadieno - 2,6 - ol - 1



Nonadieno - 2,6 - al - 1

Fig. 14-19. Hidrocarburos alifáticos presentes en ciertos aceites volátiles.

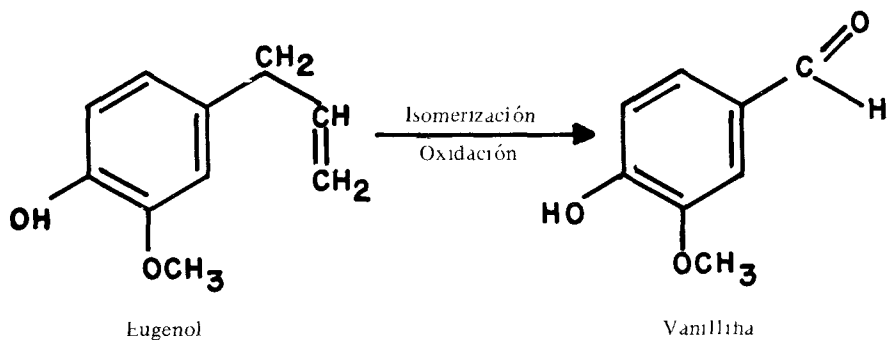


Fig. 14-20. Conversión de Eugenol en Vanillina.

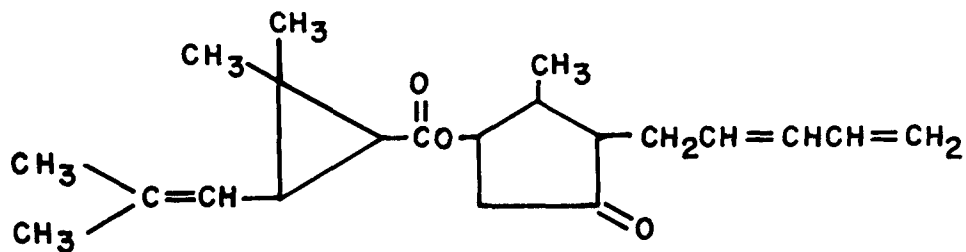


Fig. 14-21. Piretrina.

X. COMPUESTOS MISCELANEOS

A. PIRETRINAS

Halladas en las flores del género *Chrysanthemum*, sobre todo en el *C. cinerariaefolium* (Fam. Compositae). Se han aislado cuatro sustancias insecticidas de estructuras similares, todas ésteres de la porción de la molécula isoprenoidal, pero con una porción cetónica no derivada del ácido mevalónico (Fig. 14-21).

B. ACEITES DE MOSTAZA

Estos componentes misceláneos son específicos para determinadas especies de la familia Cruciferae. El género *Brassica* es rico en aceites odoríferos, conocidos como *Aceites de mostaza*, glicósidos tiocianáticos. (Ver Cap. 16).

Mediante la acción enzimática de la mironasa, el aglicón de la molécula sufre rearrreglos, produciéndose isotiocianatos ($RN=C-S$), tiocianatos ($RSCN$), nitrilos (RCN), o un N-tiouretano sustituido ($RN=C-OR$).

El típico olor del ajo y la cebolla (gen. *Allium*) se debe mayormente a la allicina (dialil-tiosulfanato disulfuro) que se produce por acción enzimática sobre la allína (S-alil-cisteína sulfóxido). (Fig. 14-22).

C. LOS IRIDIOLIDOS

Estos compuestos se han aislado tanto de plantas, en forma de glicósidos, como de las secreciones de hormigas del género *Iridomyrmex*, donde desempeñan funciones defensivas. Son monoterpenoides que se consideran derivados ciclopentánicos con un núcleo patrón básico. (Fig. 14-23).

XI. BIOSINTESIS

Como hemos expuesto, los terpenoides supuestamente derivan del isopreno por la unión cabeza-cola de estas unidades. (Fig. 14-24). El ácido mevalónico (3,5-dihidroxi-3-metil-pentanoico) es un compuesto de seis átomos de carbono derivado de la condensación de tres moléculas de ácido acético; es el progenitor universal de los terpenoides, dando origen a

la unidad isopreno, por la pérdida simultánea de agua y dióxido de carbono.

Como se especifica en el Capítulo 15 una condensación tipo aldólica de la acetil-coenzima A, con un derivado del ácido aceto-acético, conduce a la formación de la β -hidroxi- β -metil-glutaricocoenzima A, cuya reducción origina el ácido mevalónico. La fosforilación de éste, mediante ATP, da origen al derivado 5-pirofosfatado del ácido mevalónico. Probablemente, por pérdida del grupo hidroxilo y por descarboxilación y deshidratación, ayudada de la fosforilación en el grupo hidroxilo terciario, se forma el isopentenil-pirofosfato que es la unidad biogenética del isopreno. El pirofosfato de isopentenilo o su isómero, el pirofosfato de geranilo, marcan el comienzo de las rutas biosintéticas para la producción de terpenos acíclicos y cíclicos (Fig. 14-24 y 14-25). El geranil pirofosfato es, por consiguiente, un producto de la condensación cabeza a cola del isopentenil pirofosfato y del dimetilalil pirofosfato, ambos formados *in vivo*, por el ácido mevalónico. Los monoterpenos acíclicos más simples pueden ser formados directamente a partir del geranil-pirofosfato o geraniol. Los monoterpenos monocíclicos y bicíclicos pueden a su vez derivarse de los monoterpenos acíclicos.

La biosíntesis de los sesquiterpenoides comprende la reacción del pirofosfato de geranilo con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo para formar el pirofosfato de farnesilo, unidad básica con tres isopreno, que con un doble enlace central puede ser *cis* o *trans*. El *cis*-farnesil-pirofosfato o el *trans*-farnesil-pirofosfato, sufren la remoción del anión pirofosfato. La ciclización del farnesol en su forma pirofosfatada por la presencia de dos iones intermediarios y la pérdida de un protón a partir de uno de ellos conduce a la formación directa del γ -bisabolenol que es uno de los mas ampliamente distribuidos sesquiterpenos. El farnesol (o su éter pirofosfatado) puede considerarse que existe en dos formas, correspondientes al geraniol y al nerol, diferenciándose en la geometría del doble enlace 2, 3.

En cuanto a la biosíntesis de los diterpenos podemos anotar que el geraniol (su forma pirofosfatada), es el precursor principal de los diterpenos, mediante una variedad de reac-

ciones de ciclización y de arreglos, acompañadas de oxidaciones.

Estas ciclizaciones comienzan por un ataque electrofílico sobre el doble enlace terminal, acompañado de un control de tipo estereoquímico electrónico que causa el cierre del anillo. Se forma un compuesto intermediario catiónico, el cual, por pérdida de un protón por la captura de un nucleófilo y por la ciclización y consiguiente migración metílica, conduce a una gran variedad de compuestos diterpenoides.

Con respecto a la biosíntesis de los triterpenos, se ha reconocido que es el escualeno su metabolito universal. La conversión de éste a triterpenoides cíclicos se logra por diversas ciclizaciones y plegamientos, algunas veces estructurándose el núcleo esteroidal. (Ver Capítulo 15).

CAROTENOIDES:

Los cuatro carotenos fundamentales, los hidrocarburos insaturados: licopeno, que es acíclico; el γ -caroteno que es monocíclico con un residuo β -ionona; el α -caroteno, bicíclico con una α y una β -ionona y el β -caroteno, bicíclico con dos residuos de β -ionona, se forman a partir del isopentenil pirofosfato, que pasa a geranil, farnesil y geranil-geranil pirofosfato, que por dimerización produce fitoeno y de aquí a carotenoides.

ISOPRENOIDES DE ORIGEN NO MEVALONICO:

Hay compuestos cuyo esqueleto carbonado no tiene origen isoprenoide; este es el caso de ciertos ácidos de bajo peso molecular que ocurren en forma esterificada y también de ácidos C_{10} encontrados en alcaloides que son ésteres de la hidroxipirrolizidina. Los ácidos tílico, senécico, α -butil-butírico y angélico son derivados de las aminoácidos valina, leucina e isoleucina.

XII. ACTIVIDAD FISIOLÓGICA

Diversas hipótesis han tratado de explicar el rol de los aceites volátiles en las plantas, estimándose las siguientes: a) ayudan a la polinización ya que por su aroma atraen a los

insectos; b) son alimentos de reserva; c) protegen los tejidos contra la acción de agentes atmosféricos; d) evitan el recalentamiento de la planta mediante el mecanismo de ahorro del agua, ya que el calor absorbido sirve para la evaporación del aceite volátil; g) son donores de protones en reacciones de óxido-reducción debido a la presencia de alcaloides secundarios y terciarios, fenoles y aldehídos; h) previenen la evaporación excesiva del agua de las células ya que actúan como especie de barniz; i) cicatrizan heridas; j) son fuentes de energía durante un estado deficiente causado por interrupción de la asimilación normal de CO_2 ; k) son productos de desecho; l) pueden actuar como hormonas reguladoras (giberelinas) u hormonas inhibitorias (el ácido abscísico antiguamente denominado *absicina II* o también *dormina* (Fig. 14-26), y m) en la madera sirven de protección contra la infección de hongos y parásitos.

Se han aislado antibióticos de estructura sesquiterpenoide, tales como la Mucomicina A y la Fusarenona, obtenidos de actinomicetos y de algas azules.

Muchos sesquiterpenoides de carácter fenólico, pueden considerarse tóxicos, como por ejemplo: el gossipol, extraído de las semillas de algodón (gen. *Gossypium*). Toxinas que causan envenamiento en animales son lactonas sesquiterpénicas como las del gen. *Geigeria* (Fam. Compositae). Entre éstas está el grupo de las picrotoxinas, estructuras tipo "Caja", conocidas con el nombre de *Amaroides*. La picrotoxinina y la picrotina (Fig. 26) producen una sustancia originalmente conocida con el nombre de picrotoxina, abundante en la familia Menispermaceae, la cual causa una sobreestimulación de los centros vasomotores y respiratorios e inhibición del centro cardíaco en el cerebro. Asimismo, la melli-toxina es un producto metabólico de un insecto que se alimenta de las hojas del género *Coriaria*; sus excreciones contienen azúcar, el cual puede ser tomado por las abejas e incorporado a la miel, generando un alimento tóxico.

De algunos hongos se han aislado sustancias de naturaleza sesquiterpenoide como la sire-nina (Fig. 14-27), producida por los gametos femeninos de *Allomices*, la que funciona como atractor de espermatozoides. El farnesol es un

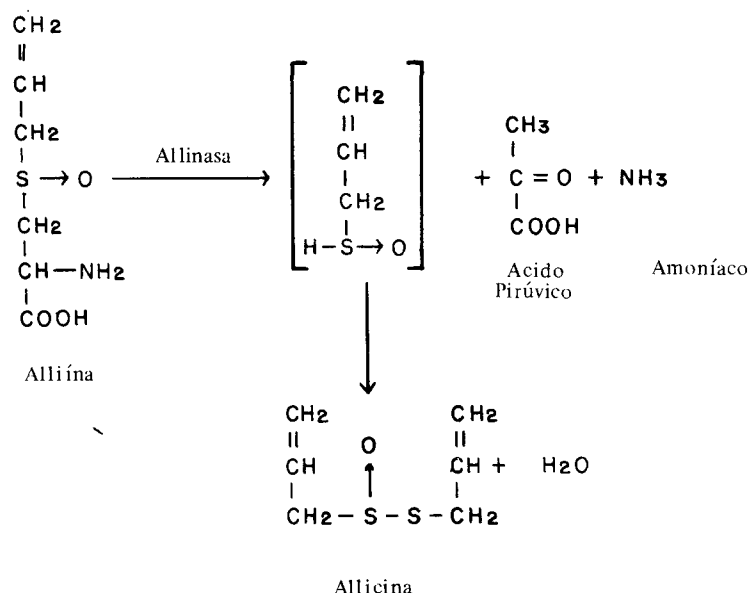


Fig. 14-22. Formación de la allicina, de olor peculiar, por acción enzimática sobre la alliína.

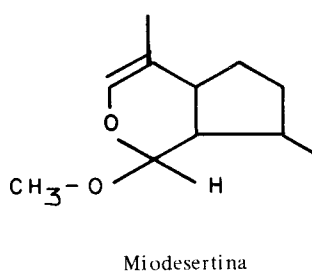


Fig. 14-23. Iridiolido

potente atractor sexual en insectos. Los monoterpenos, por su característico y predominante olor, pueden tener actividad repelente de insectos y ocasionalmente pueden ser bacteriostáticos y bactericidas. Las feromonas u hormonas de insectos están relacionadas estructuralmente con los α y β pinenos.

XIII. USOS DE LAS ESENCIAS

Desde el punto de vista farmacodinámico, las propiedades de los aceites volátiles son muy variables debido a la circunstancia, ya anotada, de la heterogeneidad de sus componentes.

En general, las esencias tienen propiedades antisépticas, bactericidas y antimicóticas, utilizándose en soluciones germicidas, gargarismos y ja-

bones. En desórdenes bronquiales pueden actuar como estimulantes de la secreción mucosa; tal es el caso de las esencias de Eucalipto, Menta y Benjuí. Para relajar las contracciones gastrointestinales, se utiliza la Menta y el Cálamo; antirreumático y antiflebítico es el aceite de Mostaza; sedantes, la Valeriana y Asafétida; diaforético y carminativo, el Anís; anestésico, el aceite de Clavo; colagogo y colerético, la Cúrcuma; tónico y estimulante, la Manzanilla; antihelmíntico, la Santonina; diurético, el Enebro; resolutivos, el Salicilato de metilo y los azulenos; desodorantes, los aceites de Pino y Cedro; repelentes de insectos, el aceite de Citronela.

Muy importante es la aplicación industrial de las esencias como agentes saborizantes y aromáticos en la preparación de jarabes, elixires, suspensiones y otras formas farmacéuticas; en la fabricación de cosméticos, perfumes, dentríficos, chicles; en la desnaturalización del alcohol y en la preservación de carnes y otros alimentos. El aceite de Citronela se utiliza en la síntesis industrial de la vitamina A.

XIV. AROMATICOS

Son compuestos de síntesis o semisíntesis elaborados en escala industrial para perfume-

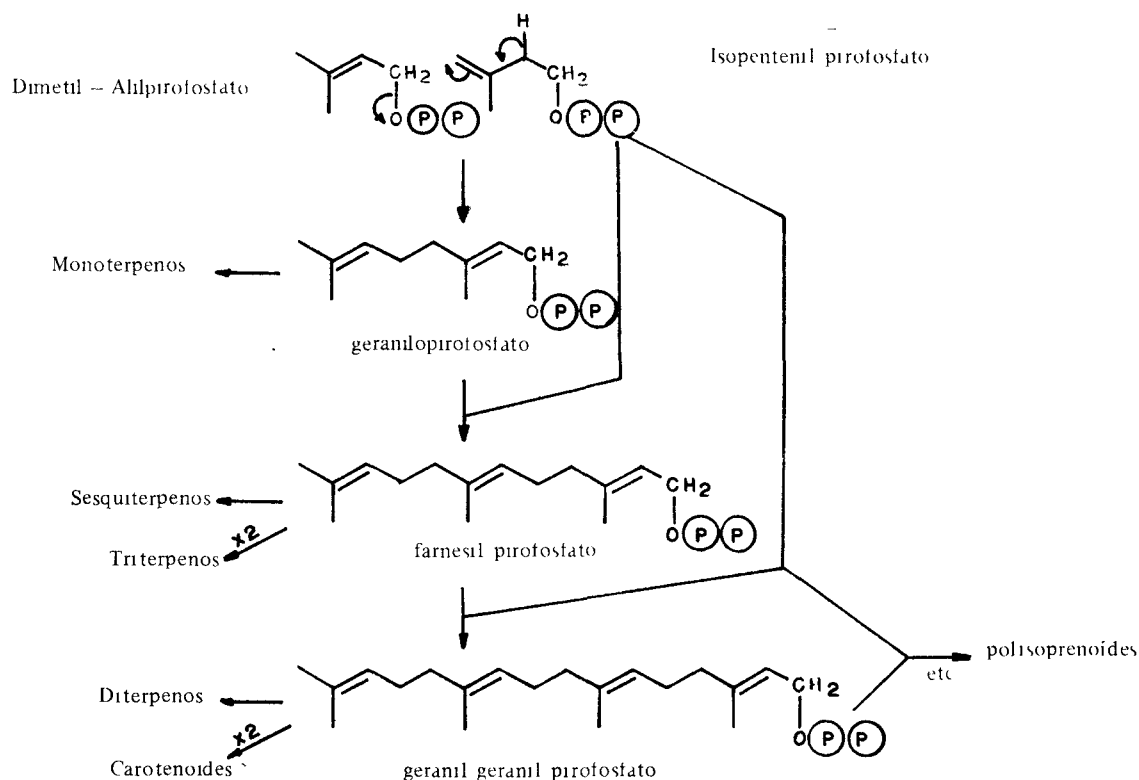


Fig. 14-24 Esquema de las vías para la formación de terpenoides en vegetales.

ría. Tienen la ventaja de que son fabricados a bajo costo, sin las dificultades inherentes a las condiciones ecológicas del suelo, cambios climáticos, problemas agrícolas y eventos económico-políticos, que gravitan sobre el cultivo de las plantas y la extracción de los aceites naturales. Puesto que los aceites sintéticos tienen una composición análoga a las correspondientes esencias naturales, reflejan en sus datos analíticos principales (densidad, índice de refracción, rotación óptica, olor y contenido de sustancias típicas) una buena concordancia con ellas. Empero, en el cromatograma de gases y en los espectros, se observan en comparación con los aceites naturales, diferencias más visibles. El uso de los aromáticos se incrementa cada vez más y con ello sus síntesis; sin embargo, las esencias naturales conservan su valor intrínseco por su poder odorífero más intenso y más estable..

XV. ESPECIAS Y CONDIMENTOS

La mayoría de las especias deben su valor a los aceites volátiles que contienen. Son los órganos de las plantas desecadas, que añaden sabor, aroma o pungencia a los alimentos. Consisten en rizomas, cortezas, hojas, frutos y semillas, cuya materia seca consta de celulosa, almidones, azúcares, mucílagos, carbohidratos, resinas, minerales, etc. El efecto principal de las especias es de servir como estimulante del apetito, acción que deriva parcialmente por la estimulación de las secreciones estomacales.

Cuando las especias son molidas, se rompen las paredes celulares y aparecen los principios aromáticos por la evaporación del aceite volátil. Por esta razón, deben mantenerse bien cubiertas y en envases apropiados.

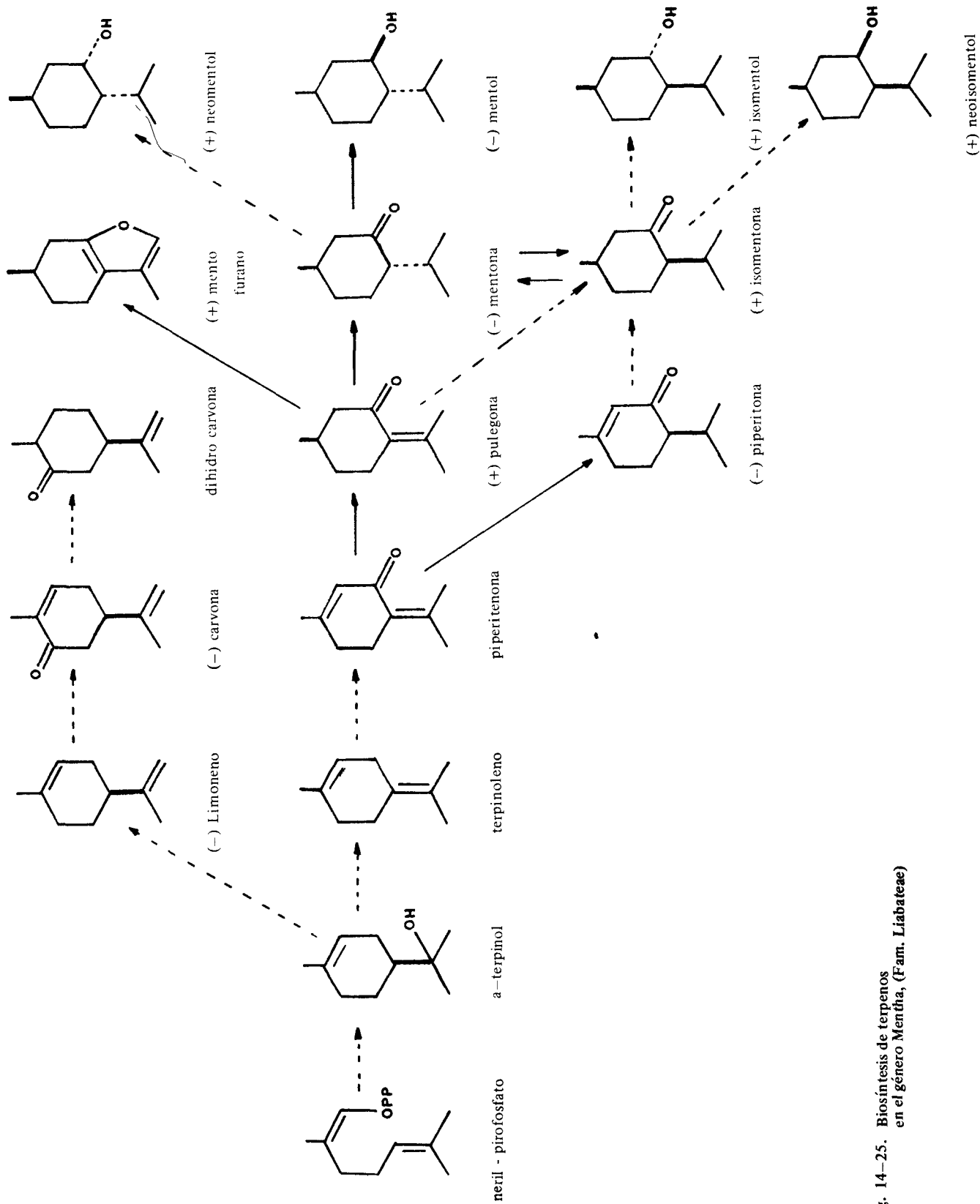


Fig. 14-25. Biosíntesis de terpenos
en el género *Mentha*, (Fam. *Liabateae*)

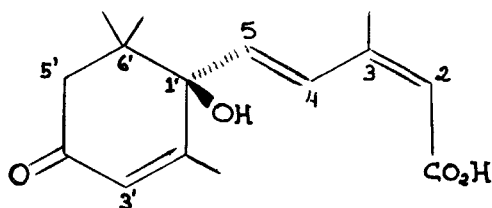
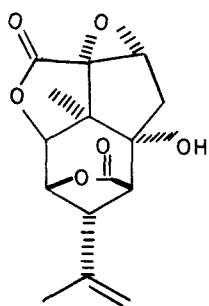
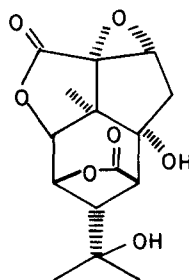


Fig. 14-26. (+) Acido absicico.



A, picrotoxina



B, picrotina

Amaroides

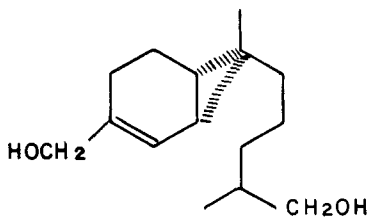


Fig. 14-27. Sirennina.

Las especias más utilizadas son canela, clavo, nuez moscada, vainilla, pimienta, mostaza, orégano, salvia, menta, jengibre, comino, anís, ajo, cebolla, cebollín, ajo porro, albahaca, mejorana, pimiento o todaespecia, chirel, pimentón, ají, cilantro, hinojo, perejil, alcachofa, eneldo y azafrán.

PROBLEMAS:

1. Distinga los aceites volátiles como productos de secreción o de excreción.
2. ¿Por qué el β -caroteno es amarillo, mientras que el licopeno es rojo?
3. ¿Cuál es el vínculo entre nerol y geraniol?
4. ¿Qué tipo de monoterpenos forman las plantas, más frecuentemente?

5. ¿Cuál sería el producto resultante de la oxidación del α -pineno?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS

1. BOAR, R B Beta amyrin triterpenoids *Phytochem*, 12 2571 2578 (1973)
2. DHALIKAR, R S Transformación microbiológica de terpenos *Dragoco Report*, 12 251 258 (1973)
3. GUENTHER, E Essential oils and related products *Analytical Chem*, 43 45 R (1971) y 455 45 67 (1973)
4. KULSHRESHTHA, D K The triterpenoids *Phytochem*, 11 2369 (1972)
5. *Lloydia Symposium on volatile oils* 39 1-52 (1976)
6. McNICHOL, E F Three pigment Color Vision *Scientific American* 211 48 (1964)
7. PLOUVIER, V Les iridoides et seco iridoides Repartition, structure, propriétés, biosynthese *Phytochem*, 10 1697 (1971)
8. POWELL, R A Seasonal variation in the volatile terpenoids of *Juniperus scopulorum* *Amer J Bot*, 60 104 (1973)
9. RUZICKA, E Isoprene Rule *Experientia*, 9 157-396 (1953)
10. STERRETT, F S The Nature of Essential Oils Part I Production Part II Chemical Constituents Analysis *Journal of Chem Educ*, 39 203 246 (1962)

—oOo—

CAPITULO 15

ESTEROIDES



El genero *Solanum*, es rica fuente de alcaloides y glicosidos esteroidales, ademas de sustancias con estructura triterpénica. Son comunes el estigmasterol, β -sitosterol, campesterol, colesterol, etc.

I. DEFINICION

Los esteroides constituyen un grupo de sustancias que se caracterizan por tener un esqueleto básico tetracíclico denominado ciclo-pentano-perhidrofenantreno, que biogenéticamente se considera derivado de seis unidades isopen-tenil-pirofosfato. Los esteroides han sido estudiados desde hace más de 150 años; así, el colesterol se describió en 1812 y su estructura correcta fue propuesta en 1932.

II. NOMENCLATURA ESTEROQUIMICA

A. NORMAS GENERALES

La estructura de la Fig. 15-1 muestra la correcta numeración del sistema esteroideal y la designación alfabética de los cuatro anillos. Cada unión entre los anillos puede ser *cis* o *trans*, existiendo seis centros de asimetría, en los carbonos 5, 8, 9, 10, 13 y 14. Existen, por consiguiente, 64 formas estereoisoméricas posibles y al introducir una cadena lateral se añade un nuevo centro asimétrico en C₁₇ aumentando a un total de 128 isómeros.

La unión entre los anillos A y B (*trans* o *cis*) va a originar dos series de hidrocarburos isoméricos: los pertenecientes a la serie *Allo*, 5 α o *trans*; y la serie *Normal*, 5 β o *Cis* (Fig. 15-2). El anillo A está libre para formar la conformación *silla* o *bote* pero generalmente adopta la primera. Cuando no existe prefijo *Allo* o *Normal*, se asume que estamos en pre-

sencia de la configuración *cis* de los anillos A y B, la serie 5 B.

Las cadenas R₁ y R₂ son grupos metílicos, aunque también se hacen presentes alcoholes primarios y aldehídos. La cadena R₃ puede estar ausente o puede tener 2, 4, 5, 8, 9 o 10 átomos de carbono (Fig. 15-1). Cuando se da el caso que uno o más carbonos de la cadena lateral están ausentes, la numeración del resto no se altera y esto da lugar a la serie de hidrocarburos designada con el prefijo *Nor*. Tal supresión se señala utilizando este prefijo e indicando previamente el número de átomos de carbono que está presente. También se utiliza este prefijo precedido por la letra mayúscula que corresponde al anillo afectado, cuando existe una disminución de carbonos en dicho anillo, o sea una contracción (Fig. 15-3).

Cualquier sustancia que difiera de un esteroide natural con respecto a la orientación de un grupo hidroxilo se denomina un compuesto *Epi*. Un compuesto *Iso* se define como aquella sustancia que difiere de un esteroide natural en la configuración de un centro asimétrico del anillo, que no sea C₅ y que cause la inversión de la orientación de un enlace C-C o C-H.

Quando no se conoce la configuración de un átomo o grupo funcional, éste se expresa por la letra *Xi* y mediante un enlace ondulado. Los prefijos *Hidro*, *Dihidro*, *Dexosi*, se refieren a la adición de hidrógeno o a la carencia de átomos de oxígeno relacionándolos con la molécula patrón.

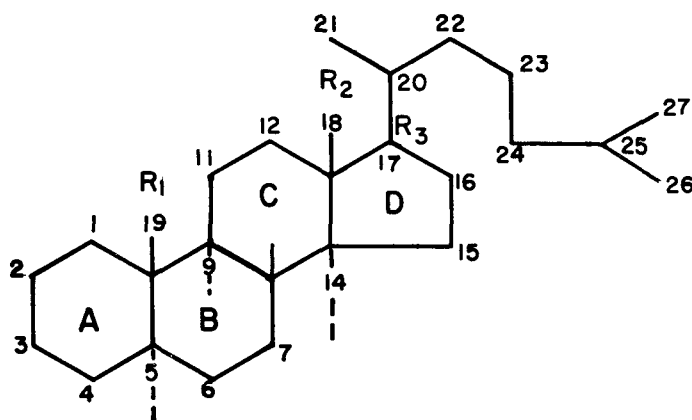
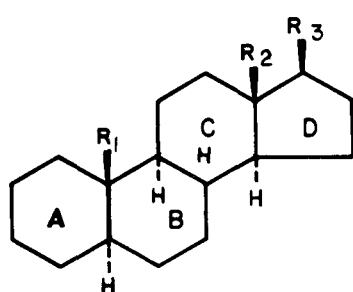
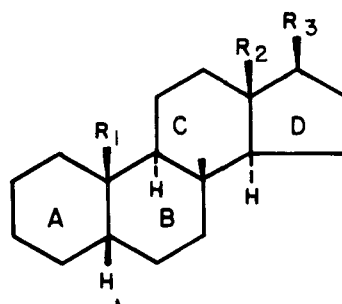


Fig. 15-1 Esqueleto esteroideal



A/B trans
B/C trans
C/D trans.

Serie 'allo' o 5 α



A/B cis
B/C trans
C/D trans

Serie 'normal' o 5 β

Fig. 15-2.

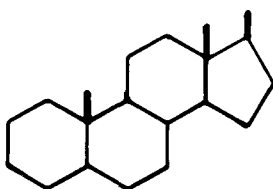


Fig. 15-3. 21 - Nor - pregnano

B. INSTAURACION

El símbolo de la letra griega *delta*, Δ indica instauración. También se recurre para demostrarla, a una numeración secuencial. Donde ésta no sea posible, la posición exacta del doble enlace se señala utilizando el segundo átomo (adonde se dirige el enlace) Fig. 15-4.

C. HIDROCARBUROS PATRONES

Muchos esteroides naturales se han designado

nado relacionándolos con hidrocarburos patrones. P. ej.: saturados, como el Gonano (C_{17}), el cual carece de ambos grupos metilo y de la cadena lateral. El Androstano (C_{19}), el Pregnano (C_{21}) el Colano (C_{24}) y el Colestano (C_{27}) (Fig. 15-5). Merecen mencionarse entre los hidrocarburos insaturados el 4-Estreno; el 1, 3, 5 (10)-Estratrieno; el 1,4-Androsteradieno y el 1,4-Pregnadieno.

III. ACTIVIDAD OPTICA

La actividad óptica de un esteroide puede describirse como dextrorrotatoria con la letra (d) o el signo (+), o como levorrotatoria (l) o el signo (—). El racemato (d-l) es la forma inactiva. El grado y la dirección de la desviación se utiliza para propósitos de identificación. Los esteroides también pueden ser designados con los prefijos D y L, cuando se relacionan su configuración absoluta con el

D-gliceraldehído. Los esteroides con grupos OH en un centro de asimetría α se corresponden con la serie L y los que tienen centro de asimetría β se corresponden con la serie D (Ver Cap. 9).

IV. CLASIFICACION

Los esteroides comprenden:

- A) Esteroles.
- B) Geninas Esteroidales.
- C) Alcaloides Esteroidales.
- D) Hormonas Esteroidales.
- E) Acidos Biliares.
- F) Antibióticos esteroidales.

A. ESTEROLES

Los esteroles son alcoholes sólidos con 27 a 29 átomos de carbono, en cuya cadena lateral pueden insertarse radicales metilo (serie Ergostano) o radicales etilo (serie Stigmastano), especialmente en el C₂₄. Los esteroides saturados se denominan *estanoles* y los insaturados, *estenoles*.

Los esteroides están caracterizados por la presencia de una función alcohólica en la posición 3, beta orientada. Poseen metilos en C₁₀ y C₁₃; tienen una larga cadena carbonada alifática en C₁₇, más o menos instaurada y ramificada, y dobles enlaces en algunas o todas las posiciones C₅, C₇ o C₂₂.

Los esteroides más abundantes en las plantas superiores (fitosteroides) son el β -sistosterol y el estigmasterol (Fig. 15-6) sobre todo en frutos y cereales. Se extraen fácilmente de la semilla de algodón y de la cera de la caña de azúcar. La mayor fuente de estigmasterol es el aceite de soja (*Glicine soja*) y las habas de calabaz (*Physostigma venenosum*), ambas leguminosas.

El estigmasterol es el precursor en la síntesis de la progesterona comercial; tiene un doble enlace en C₂₂ y puede decirse que es el producto de la deshidrogenación del sitosterol. Las formas glicosídicas de estos esteroides se denominan *fitosterolinas*.

El colesterol es de los esteroides más abundantes y originalmente se creyó que era producto exclusivo del reino animal hasta que se le aisló en algas, hongos, esporas, polen, semi-

llas, aceites vegetales, cortezas de pinos y raíces de cactus (Fig. 15-6). En muchos esteroides de invertebrados la cadena lateral del colesterol, de ocho átomos de carbono, es reemplazada por una unidad de nueve carbonos con un grupo metilo en C₂₄; por Ej.: el fucosterol.

Los esteroides más abundantes en la levadura son el ergosterol y el zimosterol (Fig. 15-6). El primero, por irradiación ultra violeta se transforma en calciferol o vitamina D-2.

Los *metil esteroides* se caracterizan por tener tres grupos metilos suplementarios: dos en C₄ y uno en C₁₄. Constituyen un grupo intermediario entre esteroides y terpenoides como el eufol, extraído del látex del género *Euphorbia*. (Fig. 15-7).

B. GENINAS ESTEROIDALES

Estas comprenden dos subgrupos:

- 1. Geninas Cardiotónicas.
- 2. Sapogeninas.

1. GENINAS CARDIOTONICAS:

Los glicósidos cardiotónicos no se han aislado significativamente de gimnospermas y plantas inferiores, mientras que en las angiospermas abundan, sobre todo en las familias Apocynaceae, Liliaceae, Leguminosae, Scrophulariaceae, Moraceae, Ranunculaceae y Tiliaceae.

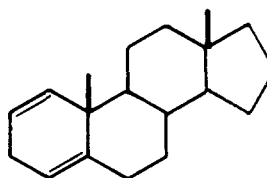
Los glicósidos cardiotónicos se caracterizan porque exhiben grupos OH en C₃ y C₁₄. Tienen un anillo lactónico no saturado en C₁₇, el cual puede ser pentagonal o hexagonal, dando lugar a dos tipos de geninas cardiotónicas: *Cardenólidos*, la gran mayoría, con anillos lactónicos de cinco miembros y un esqueleto de 23 átomos de carbono (Fig. 15-8). *Bufanólidos* y *Bufadienólidos*, con anillo lactónico de seis miembros y un esqueleto C₂₄, denominados así debido a que están contenidos en el veneno del sapo común (Gen. *Bufo*), aunque también se hacen presentes en especies vegetales (Fig. 15-9).

a. CARDENOLIDOS:

Relación Estructura-Actividad de las Geninas Cardiotónicas:

La estereoquímica de estas moléculas es

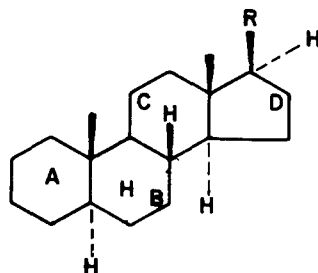
Fig. 15-4. Maneras de expresar insaturación de hidrocarburos



Androsta - 1,4- dieno

1,4 - Androstadieno

$\Delta^{1,4}$ -Androsteno

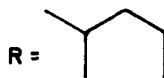


R = H

5 α - Series

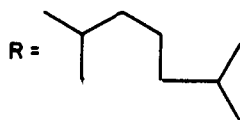
R = C₂H₅

5 α - androstano



R =

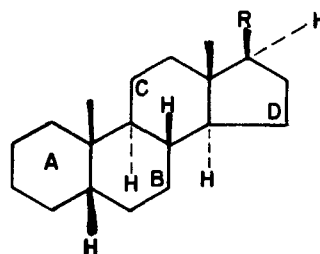
5 α - Pregnano



R =

5 α - Colano

5 α -Colestano



5 β - Series

5 β - Androstano

5 β - Pregnano

5 β - Colano

5 β -Colestano

Fig. 15-5. Hidrocarburos saturados y patrones.

muy importantes. Para que exista actividad cardiotónica se requiere de:

- i) La configuración de los anillos tiene que ser: A/B, *cis*; B/C *trans* y C/D *cis*.
- ii) La orientación del hidróxilo en C₃, o sea donde se acoplan los azúcares, tiene que ser beta.
- iii) Se necesita de la presencia de un grupo hidroxilo en C₁₄, beta orientado.
- iv) Asimismo, de la presencia de un anillo lactónico α ,B insaturado (de 5 miembros), unidos al C₁₇ beta orientado.

Existen variaciones alrededor de este patrón estructural, las cuales se concentran a orientaciones espaciales en C₃ y C₅ y a la adición de funciones en otras posiciones.

Pérdida de la actividad cardiotónica:

Se puede lograr por factores tales como:

- i) La apertura del anillo lactónico o reducción del doble enlace de dicha lactona.
- ii) Si el grupo hidróxilo en C₁₄ se une al anillo lactónico.
- iii) Por remoción del grupo hidroxilo en C₁₄, C₁₄ y C₁₅, rompiéndose entonces la relación *cis* de los anillos C/D.
- iv) Por la formación de un compuesto *allo*, o también por la inversión del anillo lactónico en C₁₇ desde la orientación β a la orientación α .
- v) Por la fusión de los anillos C/D en C₁₃ y C₁₄, siendo *trans* en vez de *cis*

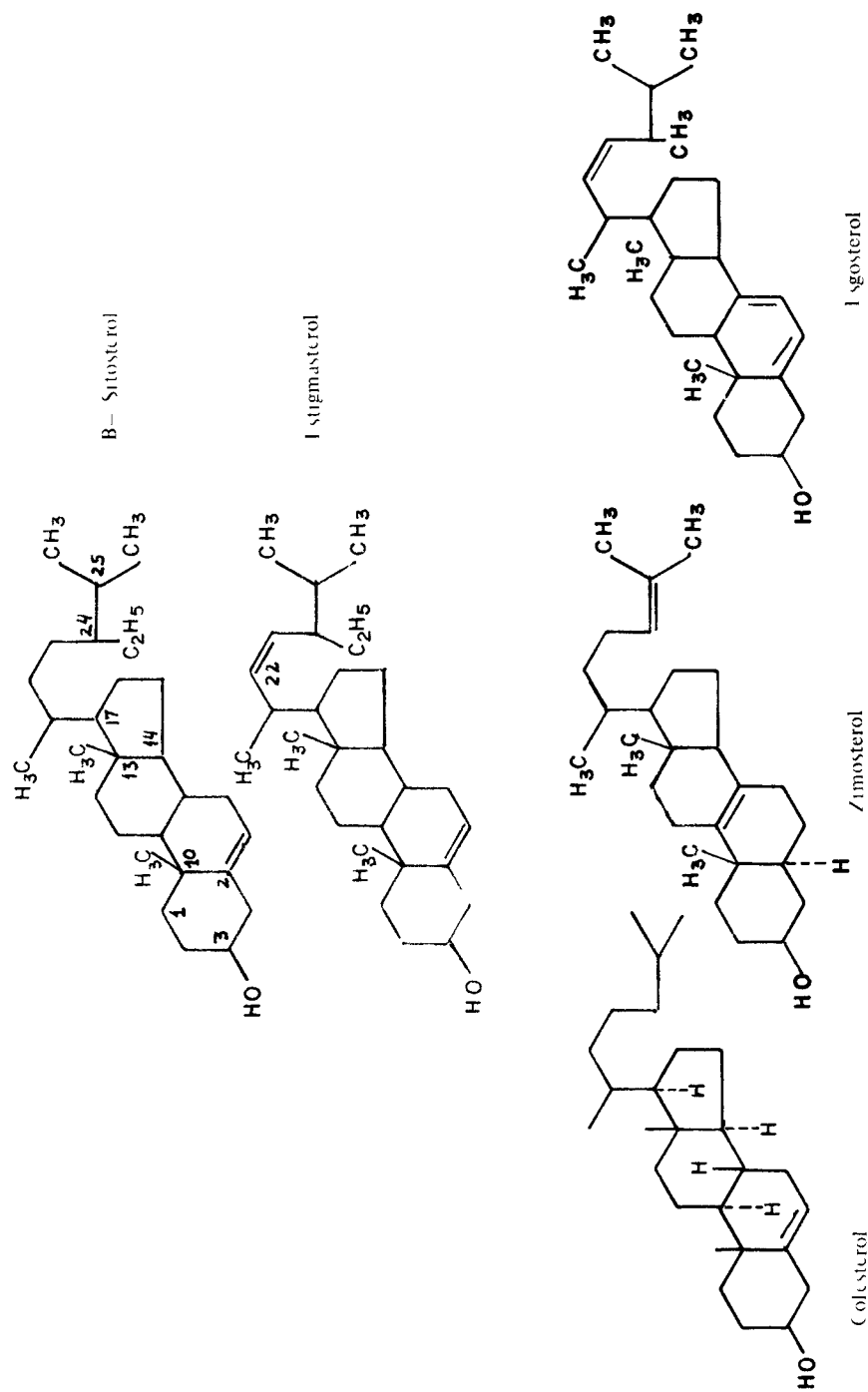


Fig. 15-6. Steroles abundantes en plantas superiores.

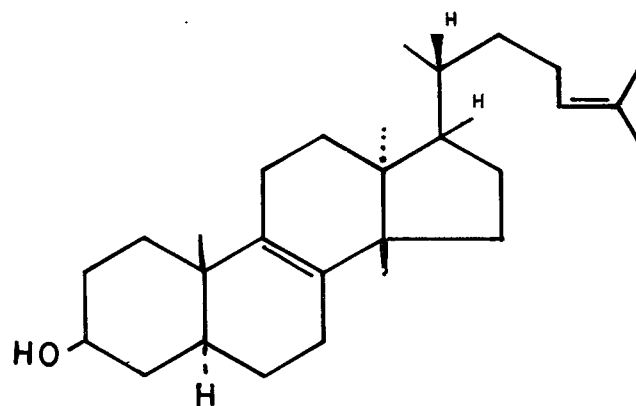
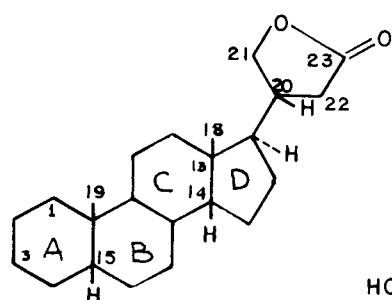
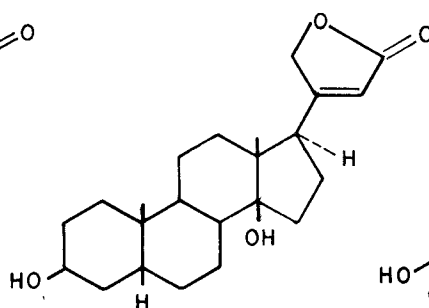


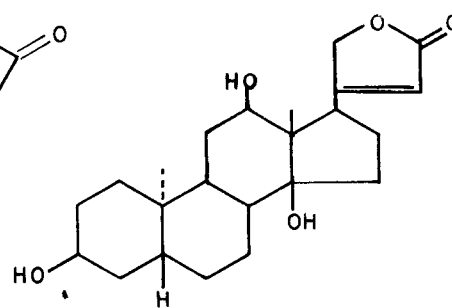
Fig. 15-7. Eufol.



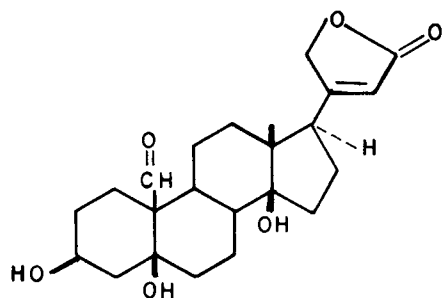
5β,14β-Cardenolide



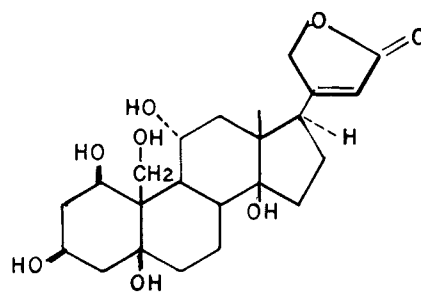
Digitoxigenina



Digoxigenina

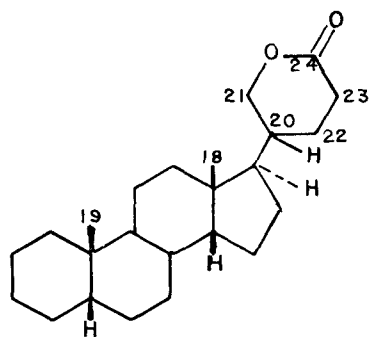


Estrofantidina

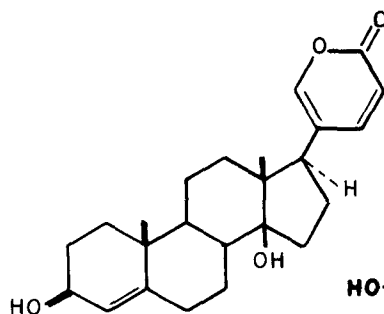


Ouabagenina

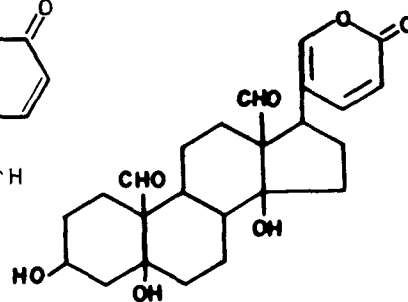
Fig. 15-8.



5β,14β - Bufanolido



Escilarenina



Hellebrigenina

Fig. 15-9. Bufanólidos.

En los cardenólidos, la toxicidad de las geninas puede aumentar o disminuir si aparecen funciones oxigenadas adicionales en distintas posiciones. Al cambiar en C₁₀ un grupo metilo por un grupo carbinol (CH₂OH), aumenta marcadamente la toxicidad. Si se continúa la oxidación, se reduce notablemente la actividad. Esto también se logra cuando se satura el anillo lactónico, aunque incrementándose la velocidad de la actividad cardiotónica; así tenemos que la estrofantina K es utilizada en ciertas emergencias, ya que se absorbe mucho más rápidamente que la digitalina y es menos acumulativa.

b. BUFADIENOLIDOS:

Como se dijo antes, los bufadienólidos, presentan el anillo lactónico hexagonal con un grupo β-hidroxilo en C₁₄ o sus modificaciones. En las plantas se forman por la condensación de un esteroide C₂₁ con una unidad de tres átomos de carbono. Los bufadienólidos se han extraído de la familia Liliaceae; los heterósidos de la *Scilla*, por hidrólisis ácida, producen los escilarenos A y B y la escilarenina (Fig. 15-9). La hellebrigenina, análogo a la estrofantidina, se ha aislado de la especie *Helleborus niger* (Fam. Ranunculaceae) y también está presente en el veneno del sapo común bajo el nombre de bufotalidina.

2. SAPOGENINAS ESTEROIDALES:

Las sapogeninas esterooidales generalmente

están presentes en las Monocotiledóneas, particularmente en las familias Amarillidaceae (gen. *Agave*), Liliaceae (gen. *Yucca* y *Smilax*) y Dioscoreaceae. También en las Dicotiledóneas, como en las familias Leguminosae y en especies de los géneros *Digitalis* de la familia Scrophulariaceae y *Strophantus* de la Apocynaceae. Ambos contienen glicósidos cardiotónicos y saponinas esterooidales.

Las características esteroquímicas más sobresalientes de las sapogeninas esterooidales son: Presentan un esqueleto denominado *colano*, donde los anillos A/B están en configuración *cis* y los anillos E/F, contienen los mismos esqueletos carbonados básicos como en los esteroides animales pero careciendo de los carbonos extras de la mayoría de los esteroides vegetales. Una cadena lateral está presente en C₁₇ al igual que en las geninas cardiotónicas; esta cadena posee dos anillos lactónicos: uno pentagonal y otro hexagonal denominados anillo espiroacetal o *espiroetano*. Siempre exhiben una función alcohólica secundaria en C₃; existe simetría *cis* o *trans* en C₂₂ y el metilo en C₂₅ puede estar en posición α (forma *iso*) o en β (forma *neo*) (Fig. 15-10).

Las sapogeninas esterooidales se han utilizado en la síntesis de cortisona, vitamina D, hormonas sexuales y anticonceptivos.

2-a) Hecogenina:

La hecogenina se obtiene comercialmente de las hojas del sisal (*Agave sisalana*). Una

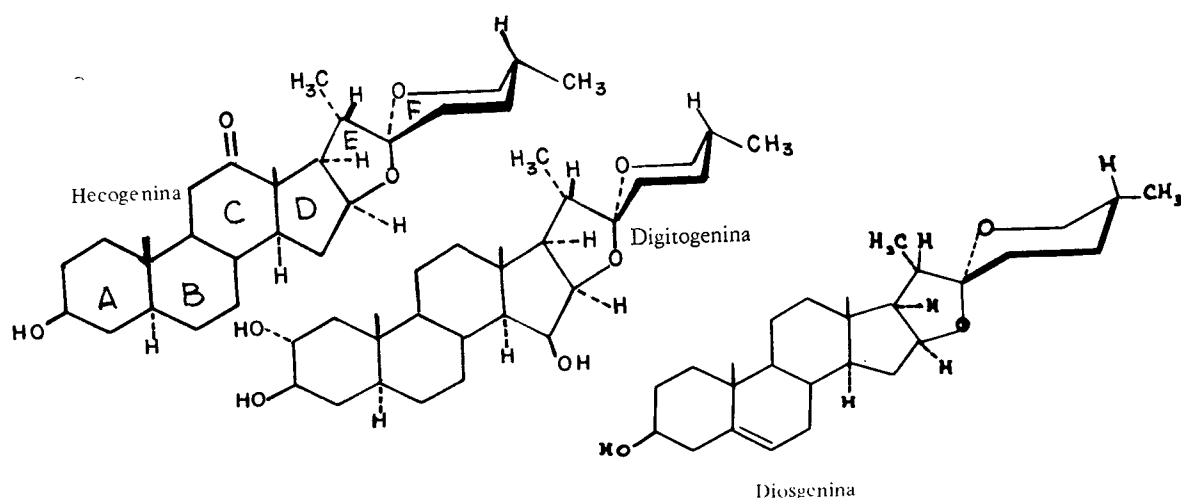


Fig. 15-10. Saponinas esteroidales de aplicación farmacéutica.

vez que se han sacado las fibras de las hojas, el jugo del bagazo se concentra y fermenta. La hidrólisis del glicósido se logra ayudándose con vapor a alta presión; luego de filtrar y desecar el material, se aísla la hecogenina, que se emplea en la manufactura de corticosteroides y antioceptivos (Fig. 15-10) (Ver Cap. 27).

2-b) *Digitonina*:

Es una saponina esteroidal presente conjuntamente con geninas cardiotónicas en las hojas y semillas del género *Digitalis*. El producto comercial contiene de un 70 a 90% de digitonina, cuyo aglicón es la digitogenina (Fig. 15-10).

2-c) *Diosgenina*:

Producida por los géneros *Agave*, *Dioscorea* y *Yucca* (Fig. 15-10). En los dos primeros existe una correlación directa entre las concentraciones de esteroides y de saponinas.

La síntesis de progesterona a partir de diosgenina puede delinarse así: ésta es convertida al diacetato de pseudosapogenina mediante tratamiento con anhídrido acético; por oxidación posterior con ácido crómico se produce la cetona, la cual es hidrolizada y luego reducida a un derivado del pregnano no saturado y éste fácilmente convertido a progesterona.

3. AZUCARES GLICOSIDICOS:

Los azúcares unidos al aglicón o genina le confieren a ésta mayor solubilidad en medio acuoso que la que ella posee por sí misma, lo cual facilita el paso de los glicósidos a través de las membranas celulares, aumentando el poder de fijación al músculo cardíaco.

Las geninas pueden unirse a una y hasta cuatro moléculas de monosacáridos. Se han aislado mediante hidrólisis numerosos azúcares, siendo los más comunes D-glucosa, L-ramnosa y D-fucosa, los cuales forman di, tri y tetra sacáridos que se unen a la aglicona por un enlace α . Los desoxiazúcares, unidos directamente a la aglicona, sufren hidrólisis con suma facilidad. En los glicósidos cardiotónicos son comunes la digitoxosa (desoxihexosa) y la cimarrota (éter metílico de la digitoxosa). Cuando están presentes estos azúcares raros las enzimas están ausentes. (Fig. 15-11).

C. ALCALOIDES ESTEROIDALES

Estos alcaloides, provenientes solamente del Reino Vegetal, se caracterizan por tener el ciclo pentano perhidrofenantreno simple o modificado en un esqueleto denominado *cevano* (Fig. 15-12). El nitrógeno está presente en anillo o en la cadena lateral. Comprende tres grupos:

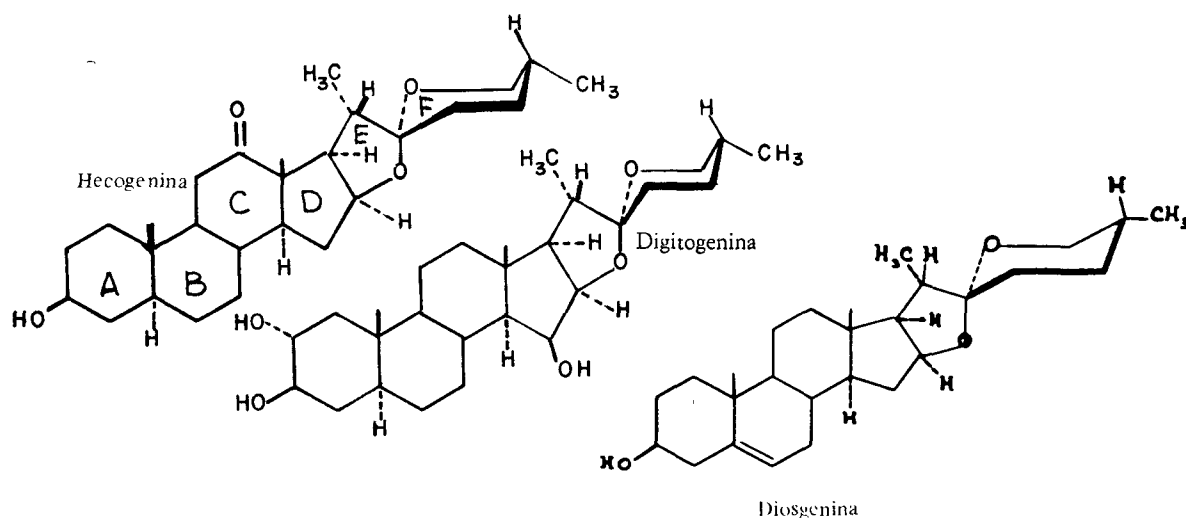


Fig. 15-10. Saponinas esteroidales de aplicación farmacéutica.

vez que se han sacado las fibras de las hojas, el jugo del bagazo se concentra y fermenta. La hidrólisis del glicósido se logra ayudándose con vapor a alta presión; luego de filtrar y desecar el material, se aísla la hecogenina, que se emplea en la manufactura de corticosteroides y antioceptivos (Fig. 15-10) (Ver Cap. 27).

2-b) *Digitonina*:

Es una saponina esteroideal presente conjuntamente con geninas cardiotónicas en las hojas y semillas del género *Digitalis*. El producto comercial contiene de un 70 a 90% de digitonina, cuyo aglicón es la digitogenina (Fig. 15-10).

2-c) *Diosgenina*:

Producida por los géneros *Agave*, *Dioscorea* y *Yucca* (Fig. 15-10). En los dos primeros existe una correlación directa entre las concentraciones de esteroides y de saponinas.

La síntesis de progesterona a partir de diosgenina puede delinearse así: ésta es convertida al diacetato de pseudosapogenina mediante tratamiento con anhídrido acético; por oxidación posterior con ácido crómico se produce la cetona, la cual es hidrolizada y luego reducida a un derivado del pregnano no saturado y éste fácilmente convertido a progesterona.

3. AZUCARES GLICOSIDICOS:

Los azúcares unidos al aglicón o genina le confieren a ésta mayor solubilidad en medio acuoso que la que ella posee por sí misma, lo cual facilita el paso de los glicósidos a través de las membranas celulares, aumentando el poder de fijación al músculo cardíaco.

Las geninas pueden unirse a una y hasta cuatro moléculas de monosacáridos. Se han aislado mediante hidrólisis numerosos azúcares, siendo los más comunes D-glucosa, L-ramnosa y D-fucosa, los cuales forman di, tri y tetra sacáridos que se unen a la aglicona por un enlace α . Los desoxiazúcares, unidos directamente a la aglicona, sufren hidrólisis con suma facilidad. En los glicósidos cardiotónicos son comunes la digitoxosa (desoxihexosa) y la cimarrrosa (éter metílico de la digitoxosa). Cuando están presentes estos azúcares raros las enzimas están ausentes. (Fig. 15-11).

C. ALCALOIDES ESTEROIDALES

Estos alcaloides, provenientes solamente del Reino Vegetal, se caracterizan por tener el ciclo pentano perhidrofenantreno simple o modificado en un esqueleto denominado *cevano* (Fig. 15-12). El nitrógeno está presente en anillo o en la cadena lateral. Comprenden tres grupos:

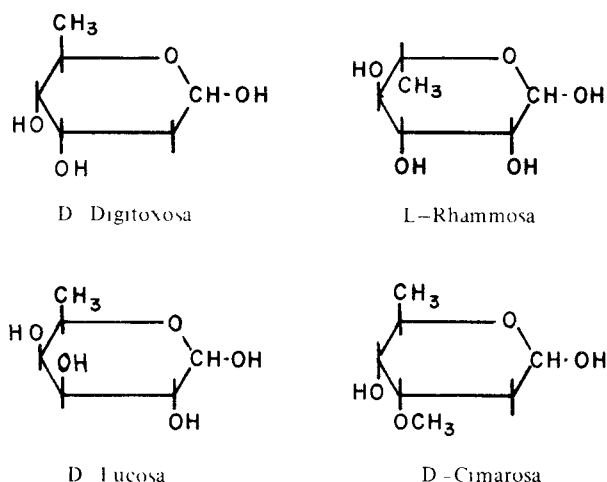


Fig. 15-11. Azúcares no comunes, que acompañan las agliconas esteroidales.

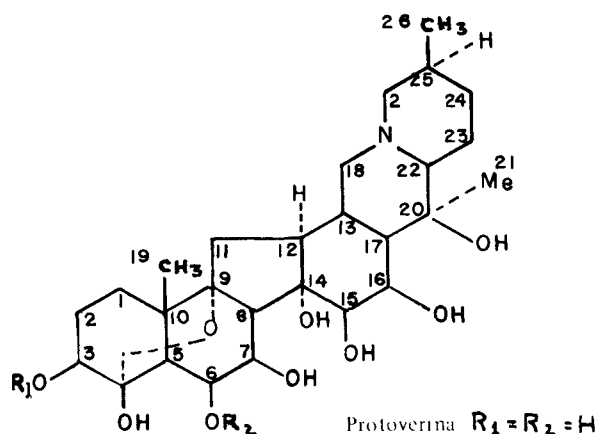


Fig. 15-12. Esqueleto del Cevano.

1. ALCALOIDES DEL VERATRO o ALCALOIDES C_{27} :

Son agentes hipotensores aislados de las especies *Veratrum viridis* y *Veratrum album* (Eléboros), *Zygadenus venenosus* y *Schoenocaulum officinale*, de la familia Liliaceae.

Estos alcaloides se separan en dos subgrupos:

- a) *Subgrupo jer-veratro*: Está representado por bases que contienen de uno a tres átomos de oxígeno por molécula, como alcalinas libres o combinadas con glucosa (glucósidos). Ejemplos: veratramina (un

C-nor-D-homoesteroide), veramarina, jervina, rubijervina e isorubijervina (Fig. 15-13).

- b) *Subgrupo ce-veratro*: Está integrado por bases que tienen de siete a nueve átomos de oxígeno, libres o esterificados. Los grupos OH generalmente se esterifican con los ácidos acético, vanílico, verátrico, angélico, α -metilbutírico, α -metil, α -hidroxibutírico y α -metil, α , B-dihidroxibutírico. Algunos alcaloides presentan unión éter entre los anillos A/B, o sea un hemiacetal entre un carbonilo en C_4 con un OH en C_9 . Ejemplos: Protoverina, protoveratrininas A y B, germina, cevina y zygadenina (Fig. 15-12).

2. GLICOALCALOIDES:

Los alcaloides que generalmente tienen 27 átomos de carbono son compuestos análogos nitrogenados a las sapogeninas con C_{27} , pues tienen un origen común: el colesterol. Estas bases provienen generalmente de especies vegetales similares y se presentan combinadas con los mismos azúcares que ostentan dichas sapogeninas. Constituyen materia prima para síntesis de hormonas esteroidales. Tienen el esqueleto del pregnano, modificado o no, con un anillo metil piperidínico cuya posición α está unida al C_{20} de la unidad esteroidal.

Estos alcaloides, aislados de los géneros *Solanum* y *Lycopersicum*, pueden clasificarse en dos tipos: solasodinas y solanidinas.

Las solasodinas pueden considerarse como compuestos nitrogenados análogos a las sapo-

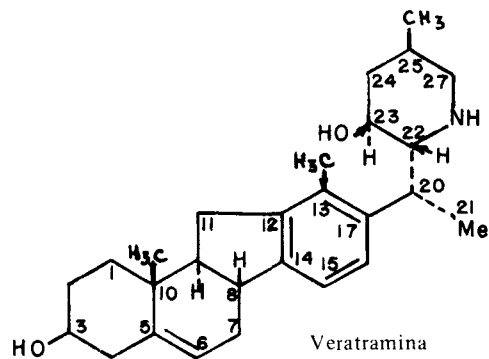


Fig. 15-13. Alcaloide del grupo jerveratro.

geninas esteroideas, con un grupo NH en vez de un átomo de oxígeno en el anillo F. Las solanidinas carecen del heteroanillo oxigenado, pero tienen un nitrógeno terciario. (Fig. 15-14).

Para constituir el glicósido, el grupo OH de la posición 3, β -orientado, se une a un oligosacárido, el cual, en el caso de la solanina, es un trisacárido y para la tomatina (solasodina) es el tetrasacárido ramificado denominado glicotetrarosa.

3. ALCALOIDES TIPO HOLARRENA:

Poseen sustituciones en C₂ o en C₂₀, o en ambos. Ejemplo típico es la conesina, extraído de la *Holarrhena antidysenterica* y la *H. africana*, familia Apocinaceae (Fig. 15-15).

D. HORMONAS ESTEROIDALES

1. HORMONAS SEXUALES:

Las hormonas sexuales comprenden: hormonas masculinas o andrógenos, como la testosterona y androsterona; hormonas femeninas o estrógenos, entre ellas el estriol y la estrona; hormonas de la gestación, representadas por la progesterona (Fig. 15-16).

Los andrógenos naturales poseen 19 átomos de carbono. Los estrógenos naturales difieren de otras hormonas esteroideas por la presencia del anillo A, aromático, con un OH fenólico. Hay ausencia del grupo metilo en C₁₀ y presencia de un grupo OH o CO, en C₁₆ o C₁₇.

2. CORTICOIDES:

Estas hormonas controlan el balance electrolítico en el cuerpo (actividad mineral-corticoide) y promueven la síntesis de carbohidratos y el depósito de glucógeno en el hígado. Químicamente están caracterizadas por la presencia de una estructura con 21 átomos de carbono, grupos carbonilos en C₃ y C₂₀, un doble enlace en la posición 4 (5), un grupo hidroxilo en C₂₁ y un α -hidroxiacetilo en C₁₇. Ejemplos son la cortisona, corticosterona y aldosterona (Fig. 15-17).

E. ACIDOS BILIARES

Los ácidos biliares, importantes en el proceso de la emulsificación y absorción de las grasas en el tracto intestinal, se presentan generalmente conjugados con aminoácidos, como el ácido glicocólico (R-CO-NH-CH₂-COOH). Este contiene un segmento esteroideal, que es el ácido cólico, unido como amina a la glicina. Las sales sódicas de estos conjugados peptídicos facilitan la absorción de los lípidos en el intestino.

Los ácidos biliares tienen el esqueleto fundamental del ácido colánico y semejan al colesteno en la orientación de su cadena lateral y con respecto a los grupos angulares metílicos en las fusiones de los anillos B/C y C/D. La unión de los Anillos A/B es *cis* y los grupos hidroxilos están α -orientados. La cadena lateral, generalmente tiene cinco átomos de carbono y lleva un grupo carboxilo. (Fig. 15-18).

F. ANTIBIOTICOS ESTEROIDALES

Estos fármacos generalmente se extraen de plantas inferiores; como ejemplo notable está el ácido fusídico, aislado del género *Fusidium*, que tiene gran actividad contra bacterias grampositivas. La Cefalosporina se extrae del género *Cephalosporium*. (Fig. 15-19).

V. BIOSINTESIS

La biosíntesis de los esteroides puede estudiarse en cuatro etapas sucesivas (Fig. 15-20).

1. Conversión del acetato a isopentenilpírofosfato.
2. Polimerización, cabeza a cola, de tres de estas unidades para producir farnesilpírofosfato.
3. Dimerización de dos unidades de farnesilo para formar escualeno (triterpeno acíclico).
4. Ciclización del escualeno para formar lanosterol (triterpeno tetracíclico) y su posterior conversión a colesterol.

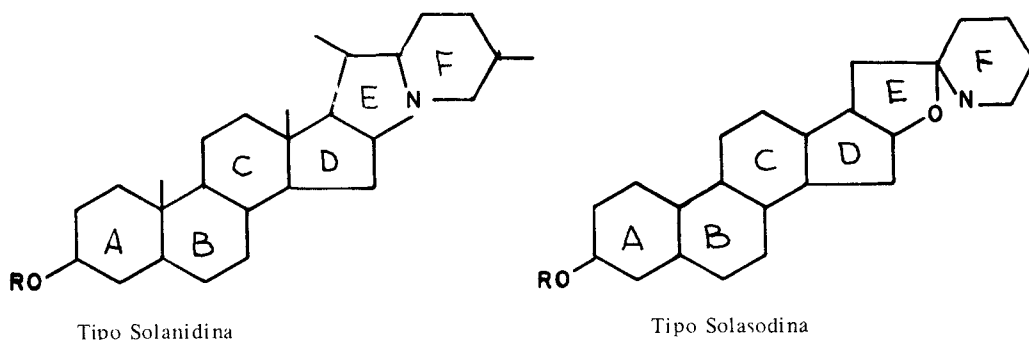


Fig. 15-14. Tipos de Glicoalcaloides.

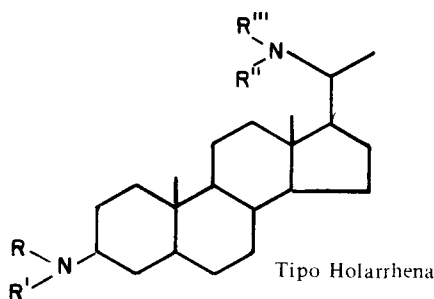


Fig. 15-15.

Experimentos realizados con acetato marcado han demostrado que los átomos de carbono en la cadena lateral se arreglan en un patrón definido y que cada átomo proviene del grupo metilo o del carbonilo del acetato. Una molécula de acetato, entonces, pasa a acetilcoenzima A, que a través del β -hidroxi- β -metilglutaril coenzima A, va a producir un factor esencial que es el ácido mevalónico.

El ácido mevalónico se convierte, por la vía del fosfato, en el 5-pirofosfato, el cual por

deshidratación y descarboxilación produce el isopentenilpirofosfato, que se isomeriza a dimetil-alil-pirofosfato.

Por ataque electrofílico del dimetil-alil-pirofosfato en el grupo metileno terminal del isopentenil-pirofosfato, se forma el farnesil-pirofosfato. Una eliminación simultánea del ión alílico pirofosfato produce un ión carbonio, el cual expulsa un protón y forma el geranil-pirofosfato, éster del geraniol.

El geranil-pirofosfato, es un agente alquilante y capaz de transferir el grupo geranilo a un nucleófilo. La extensión de la unidad geranil por adición de una unidad isopentenil origina farnesil-pirofosfato, el cual se isomeriza a nerolidil-pirofosfato.

Por ataque electrofílico del farnesil sobre el grupo metileno terminal del nerolidil, resulta del dihidro-escualeno, que se reduce a escualeno. El escualeno puede ciclizarse para producir colesterol después de la eliminación de tres grupos metilo, pasando a través de lanosterol y zimosterol. La conversión del lanoste-

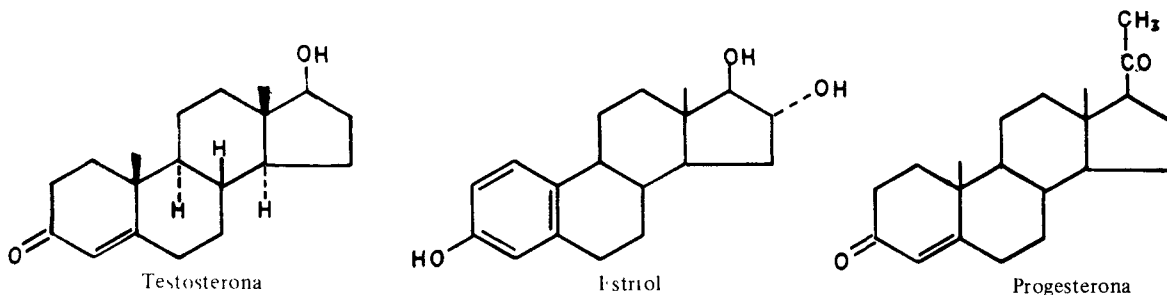


Fig. 15-16. Hormonas sexuales.

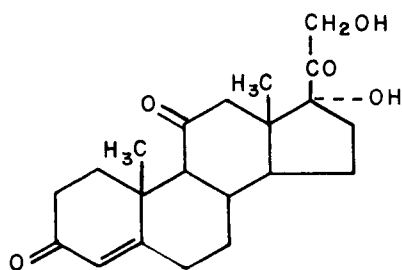


Fig. 15-17. Cortisone.

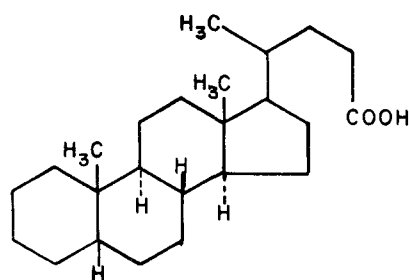


Fig. 15-18. Ácido colánico.

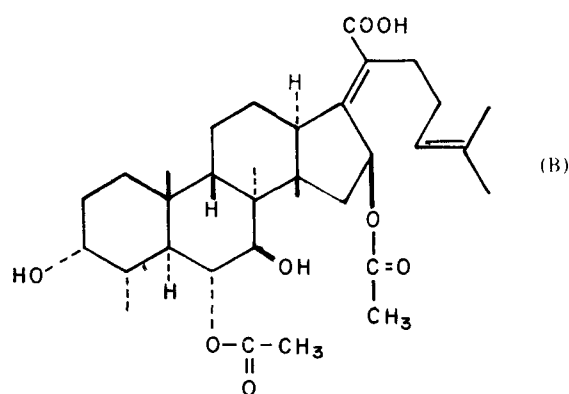
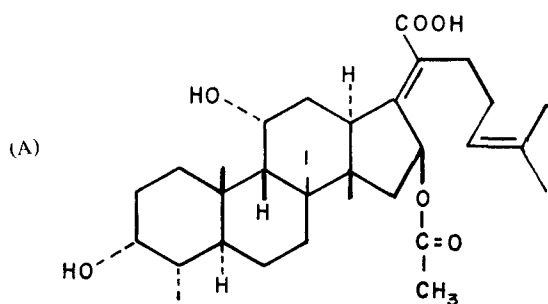


Fig. 15-19. Antibióticos esteroidales: (A), ácido fusídico; (B), cefalosporina.

rol, envuelve la pérdida consecutiva de tres grupos metilo, la migración del doble enlace de C_8 a C_5 y la reducción de la cadena lateral. Aquí se suceden una serie de casos que envuelven la oxidación de los grupos metilo y su eliminación como bióxido de carbono.

Se ha comprobado últimamente que hay dos vías en la biosíntesis de esteroides vegetales: una, la vía del lanosterol y la otra, la vía del cicloartenol. La formación del cicloartenol aparentemente requiere de la presencia de algún intermediario donde una serie de migraciones de hidrógenos y metilos con pérdidas de protones en el C_9 produce lanosterol. Si en cambio,

este hidrógeno en C_9 en vez de perderse emigra a C_8 , se forma un anillo 9- β -19 ciclopropano, con pérdida de un protón en C_{19} y formación del cicloartenol, el cual parece ser que es el producto de ciclización del escualeno epóxido con mayor probabilidad de formarse en las plantas superiores (Fig. 15-20). Interrelacionándose con el colesterol se forman otros esteroides.

VI. EXTRACCION E IDENTIFICACION (Ver Cap. 30)

PROBLEMAS:

1. Distinga entre hormonas, vitaminas y enzimas, desde distintos puntos de vista (estructural, fisiológico, biosintético, etc.).
2. ¿Es posible que las plantas contengan vitamina D? ¿Por qué?
3. Describa la síntesis de la pregnenolona y la progesterona a partir del estigmasterol del aceite de Soya o del ergosterol en la levadura.
4. ¿Cuál es el mecanismo de acción de las drogas anticonceptivas? ¿Cuál es la acción de los estrógenos en el desarrollo sexual?
5. ¿Cómo se convierte un triterpeno en esterol?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. HEFTMANN, E. Biosynthesis of plant steroids. *Lloydia* 31: 293-317 (1968).

2. FIESER, L. F. Steroid nomenclature. *Tetrahedron* 8: 360-365 (1960).
3. GIBBONS, G. F. The sterols of some marine & red algae. *Phytochemistry* 6: 677-683 (1967).
4. HARDMAN, R. Pharmaceutical products from plant steroids. *Trop. Sc.* 11: 196-228 (1969).
5. HEFTMANN, E. Biochemistry of plant steroids. *Ann. Rev. Plant Physiol.* 14: 225-248 (1963).
6. HEFTMANN, E. Biochemistry of steroidal saponins and glycoalkaloids. *Lloydia*, 30: 209 (1967).
7. HEFTMANN, E. Steroid hormones in Plants. *Lloydia*, 38: 195-209 (1975).
8. JOHNSON, D. F. Cholesterol in higher plants. *Science*, 140: 198-199 (1963).
9. MORALES, A. El jugo del *Agave sisalana*, cultivado extensamente en el Estado Lara, fuente de hecogenina. *Rev. Fac. Farmacia (U. L.A.)*, 12: 51-56 (1971).
10. PINCUS, G. Control of Conception by Hormonal Steroids. *Science*, 153: 493 (1966).

—oOo—

CAPITULO 16

GLICOSIDOS



El zumo concentrado y desecado obtenido de las hojas de Aloe (Zábila o Acibar) constituye un producto que a pequeñas dosis es aperitivo y digestivo, en mayor proporción es laxante y colagogo. Externamente actúa como emoliente y cicatrizante.

I. DEFINICION

Son condensaciones de aldosas o cetosas cíclicas, donde el hidrógeno de OH hemiacetalico se reemplaza por un grupo alquilo o arilo. La parte de la molécula resultante, unida al carbohidrato, se denomina *aglicón* o *aglicona*.

II. ESTRUCTURAS GLICOSIDICAS

El enlace glicosídico se forma por una deshidratación que envuelve un grupo OH de la aglicona y el OH en el hemiacetal del azúcar, formándose un tipo de acetal interno. Si el OR se halla en el mismo sentido estérico que el grupo CH₂OH del carbono 5, la configuración se designa β ; si está en sentido estérico opuesto, se designa α . De esta manera se originan dos series de glicósidos estereoisoméricos: α y β — glicósidos.

En la figura 16-1, en la molécula del α -metil D-glucósido, el OH que forma el enlace glicosídico está por debajo del plano y la glucosa está en forma piranósica.

Son cuatro, los tipos de uniones glicosídicas: (Fig. 16-2).

a) *O-glicósidos*: A este grupo pertenecen la gran mayoría de estos compuestos, donde la unión glicosídica resultante es un puente de oxígeno entre el carbono del azúcar ligado a dos átomos de oxígeno y el carbono de la aglicona que lleva el OH alcohólico o fenólico.

b) *C-glicósidos*: Donde el azúcar está ligado a la aglicona por un puente C-C, lo cual los hace altamente resistentes a la hidrólisis ácida o enzimática.

c) *S-glicósidos* o *Tio-glicósidos*: Son productos de la condensación del azúcar con un grupo Tiol (-SH).

d) *N-glicósidos*: Derivados de las aminas, donde el azúcar está unido a un grupo amino; es el caso de la adenosina en el ARN y el ADN.

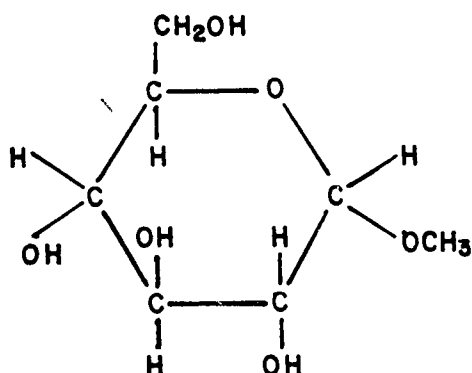
III. LOS AZUCARES EN LOS GLICOSIDOS

Los azúcares obtenidos por la hidrólisis completa de los glicósidos generalmente son monosacáridos tales como glucosa, fructosa, galactosa y manosa. También pentosas como L-arabinosa y D-xilosa, disacáridos, trisacáridos y menos frecuentemente, polisacáridos.

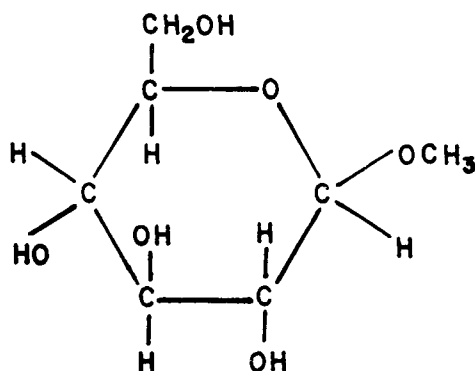
Cuando el azúcar es la glucosa, se habla de glucósido; de la misma manera se hace referencia a ramnósidos, galactósidos, ribósidos, etc., porque incluyen respectivamente ramnosa, galactosa, ribosa, etc.

Algunos glicósidos tienen la unidad glucídica no como en los verdaderos glicósidos, sino como un derivado, p. ej. el ácido urónico.

Un residuo azucarado disacárido, es el caso de la glucosil-glucosa en la genciobiosa de la amigdalina. También puede ser un arabinosil-glucosa, un ramnosil-glucosa o un xilosil-glucosa. Entre los más complejos oligosacáridos está la licotetrosa de la tomatina y las cade-



α Metil glucósido (α - metil D- glucopiranos)



β - Metil glucósido

Fig. 16-1. Metilglucósidos.

nas de carbohidratos de los glicósidos cardiotónicos (Ver Cap. 15).

IV. CARACTERISTICAS DE LOS GLICOSIDOS

Los glicósidos son, generalmente, muy ligeramente solubles en agua y un poco más solubles en etanol, metanol o mezclas de estos alcoholes con agua. Los glicósidos esteroideos son solubles en éter y cloroformo. El coeficiente de partición varía considerablemente según los diferentes tipos. La presencia o ausencia de grupos funcionales en la estructura de la aglicona, contribuyen a la polaridad, y por tanto, a la solubilidad en un solvente dado.

La naturaleza y el número de unidades monosacáridas afectan el grado de polaridad y consecuentemente la solubilidad y partición. Asimismo, la naturaleza del azúcar tiene considerable efecto sobre la facilidad con que el enlace glicosídico se rompa por hidrólisis ácida o enzimática.

En las plantas, los glicósidos a menudo están acompañados de enzimas capaces de hidrolizarlos, las cuales están localizadas en el mismo tejido, aunque en células diferentes. La mayoría de enzimas hidrolizan solamente a un determinado glicósido; sin embargo, la emulsina y la mirosina hidrolizan la casi totalidad de ellos. Generalmente los glicósidos naturales poseen la unión β -D y son hidrolizables por preparaciones enzimáticas de emulsina.

Algunos heterósidos poseen las configuraciones α -L; tal es el caso de α -L arabinósido de la quercetina, que además tiene la peculiaridad adicional de presentarse en la forma furanósica. La maltasa hidroliza únicamente los α -glicósidos. Es necesario antes de proceder a su extracción de los tejidos vegetales, estabilizar el material crudo mediante un calentamiento rápido con etanol en presencia de carbonato de calcio, como agente neutralizante de las enzimas que catalizan la oxidación de ciertas agliconas. De no tomarse estas precauciones pueden hacerse estimaciones erróneas cuando se analizan los azúcares glicosídicos. El oligosacárido puede liberarse por una hidrólisis con ácido sulfúrico o por una acetólisis con anhídrido acético y cloruro de zinc, cuando se requiera obtener el derivado O-acetilado.

Los glicósidos son ópticamente activos y sus rotaciones específicas contribuyen a su caracterización física. Los grupos funcionales de las agliconas influyen las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de los glicósidos correspondientes.

V. FUNCION FISIOLÓGICA

No se sabe mucho acerca del rol de los glicósidos en los vegetales, aunque por su estructura polifenólica se piensa que estos compuestos intervienen en los fenómenos de óxido-reducción. Experiencias han mostrado el aporte de algunos glicósidos en el crecimiento y los

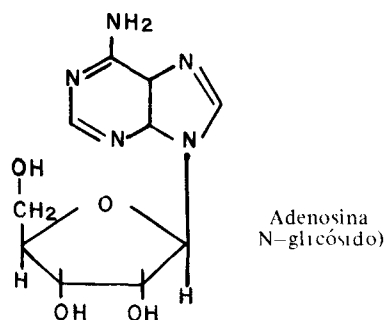
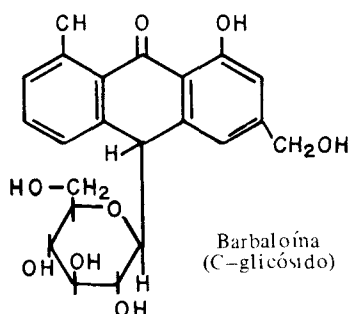
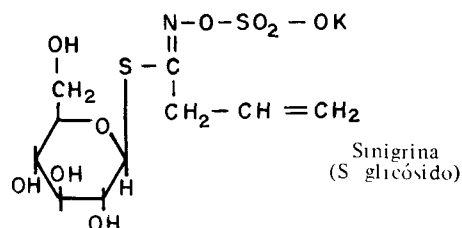
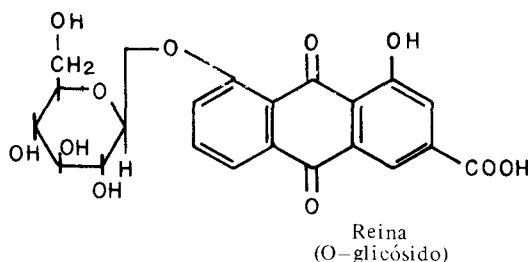


Fig. 16-2. Tipos de uniones glicosídicas.

fenómenos de fecundación. Los derivados flavónicos tendrían una acción protectora con respecto a la luz y los rayos ultravioleta. Las propiedades fungicidas de los flavonoides en el leño de los árboles intervendrían contra los parásitos que los atacan.

VI. CLASIFICACION

Los glicósidos pueden ser clasificados según diversos enfoques siendo uno de los más aceptables el que atiende a la estructura molecular de las agliconas. De esta manera, encontramos los siguientes grupos.

- A. Glicósidos fenólicos.
- B. Glicósidos cianogenéticos.
- C. Tioglicósidos o Glucosinolatos.
- D. Saponinas
 - Esteroidales
 - Triterpénicas
- E. Glicósidos cardiotónicos.
- F. Glicoalcaloides.
- G. Glicocarotenoides.
- H. Glicoantibióticos.
- I. N-Glicósidos.

VII. GLICOSIDOS FENOLICOS

Podemos subagruparlos de una manera global, según el número y disposición de los carbonos en las moléculas:

1. Fenoles simples C_6
2. Derivados del ácido benzoico y relativos C_6C_1
3. Derivados del fenilacético y acetofenonas C_6C_2
4. Derivados del ácido cinámico y relativos C_6C_3
Cumarinas, isocumarinas y cromonas.
5. Quinonas C_6, C_{10}, C_{14}
6. Flavonoides C_{15}
7. Benzofenonas, xantonas y estilbenos $C_6C_1C_6$
 $C_6C_2C_6$
8. Betacianinas C_{18}
9. Biflavonilos C_{30}
10. Flavanos (catequinas y leucoantocianidinas) y Taninos

A. FENOLES SIMPLES

En farmacología, el fenol simple más conocido es la arbutina, encontrada en la uva ursi, *Arctostaphylos uva-ursi* (Fam. Ericaceae), Fig. 16-3, la cual, mediante hidrólisis produ-

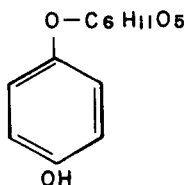


Fig. 16-3. Arbutina.

ce hidroquinona y glucosa, y reconocida como excelente diurético de origen natural.

B. DERIVADOS DEL ACIDO BENZOICO y SALICILICO

Podemos mencionar especialmente a la salicina, glicósido que por hidrólisis produce saligenina (alcohol salicílico) y glucosa. (Fig. 16-4). Se extrae de varias especies de los géneros *Salix* y *Populus* (Fam. Salicaceae). La salicina tiene propiedades antirreumáticas, con actividad semejante a la del ácido salicílico.

La glucovanillina es el glicósido presente en especies del género *Vanilla* (Fam. Orchidaceae), la cual por hidrólisis enzimática durante la maduración de los frutos genera vanillina y glucosa. (Fig. 16-4). La vanillina, aldehído vanílico, es bastante aromática, lo cual le confiere propiedades como agente sazonnante y aromatizante en las industrias farmacéuticas y de alimentos.

G. CUMARINAS, ISOCUMARINAS Y CROMONAS

Denominados también glicósidos lactónicos, pueden considerarse derivados de la benzo- α -pirona. Representados por la cumarina, isocumarina, furo-cumarina y la cromona, pueden estar libres o en forma glicosídica (Fig. 16-5). Las cumarinas poseen la configuración C_6-C_3 , estando esta cadena en forma de un heteroanillo oxigenado. Las isocumarinas y las cromonas difieren en la posición del oxígeno y los grupos CO del heteroanillo.

La cumarina es la lactona del ácido *cis*-o-hidroxi-cinámico. Como no posee grupos hidroxilos, sugiere que ella existe en las plantas

como glicósido del ácido o-cumárico (*trans*) y del ácido o-cumarínico (*cis*). Al acidificarse se hidroliza, y el ácido se isomeriza de la forma *trans* a la *cis*, seguido por una lactonización. Si la hidrólisis se hace con emulsina, entonces se mantiene intacta la forma inicial.

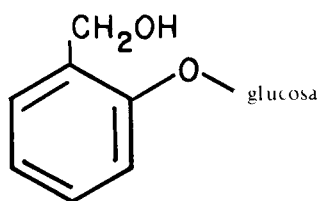
Las cumarinas son responsables del olor aromático de muchas flores, frutos y cortezas. Se han aislado de las familias Rutaceae, Leguminosae, Orchidiaceae, Moraceae, Berberidaceae, Umbeliferae y Labiateae. Ejemplo de glicósidos cumarínicos son la esculetina, extraída de la familia Hipocastanaceae; la fraxina del *Fraxinus excelsior* (Fam. Oleaceae). La umbeliferona, la esculetina y la escopoletina corresponden a los patrones sustituidos de los ácidos p-cumárico, cafeico y ferúlico, respectivamente (Fig. 16-6). La sarrapia (*Coumarona odorata*, Fam. Leguminosae) contiene del 1-3% de cumarina; se cultiva en Venezuela. En solución amoniacal estos compuestos exhiben una coloración fluorescente azul o azul-verdosa que se utiliza como test de identificación para resinas umbelíferas de uso farmacéutico tales como la asafétida y el gálbano (del género *Ferula*).

D. QUINONAS

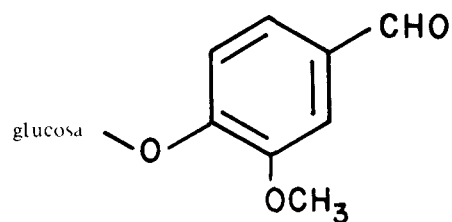
Las quinonas naturales usualmente están *p*-sustituidos y poseen uno o más anillos aromáticos unidos al núcleo de la quinona. Son pigmentos de plantas superiores, aislados también de hongos, líquenes, animales marinos y ciertos insectos. Por lo general, las quinonas son amarillas, rojas o marrones, pero al estado de sales de hidroquinonas toman color verde, azul o violeta. Algunas tienen propiedades antibióticas sobre todo las denominadas naftocenoquinonas, como la rodomicina y la ciberubina, pigmentos rojos producidos por *Streptomyces*.

1. BENZOQUINONAS:

La arbutina es una benzoquinona presente en las hojas de la uva ursi y en las hojas, corteza y semillas de la pera (no en los frutos). Las ubiquinonas (coenzima Q) y las plastoquinonas, funcionan como transportadores de electrones en sistemas de óxido-reducción del metabolismo secundario vegetal (Fig. 16-7).

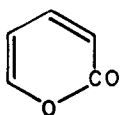


Salicina

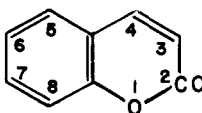


Glucovanillina

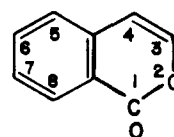
Fig. 16-4. Glicósidos fenólicos simples derivados de los ácidos benzoico y salicílico.



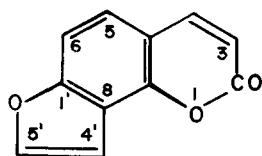
α - Pirona



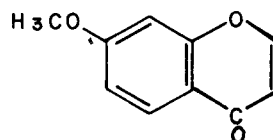
Cumarina



Isocumarina

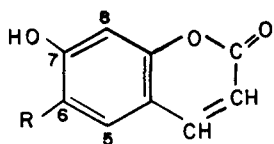


7,8 - Furocumarina



Cromona

Fig. 16-5. Estructuras patrones de Glicósidos fenólicos con $C_6 - C_3$.



Umbelliferona ($R = H$)

Aesculetina ($R = OH$)

Escopoletina ($R = OCH_3$)

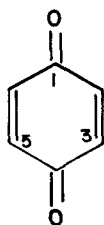
Fig. 16-6. Glicósidos cumarínicos comunes.

2. NAFTOQUINONAS:

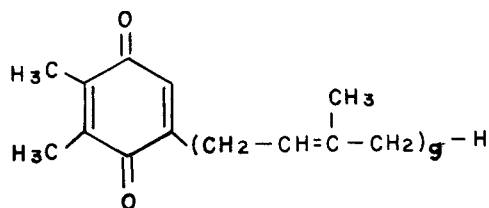
No se presentan como glicósidos sino como agliconas libres; tales son el lapachol (Fig. 16-8) y la vitamina K1 (pigmento de origen animal).

3. ANTRAQUINONAS:

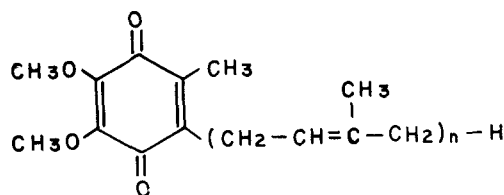
Son las más extensamente distribuidas tanto en plantas superiores como en inferiores, y sobre todo en las familias Leguminosae, Rubiaceae, Ramnaceae, Polygonaceae, Ericaceae y Liliaceae. La mayoría de las antraquinonas de



Benzoquinona



Plastoquinona



Ubiquinona

Fig. 16-7. Benzoquinonas naturales.

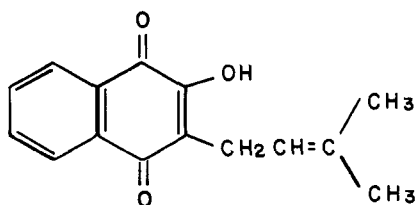


Fig. 16-8. El lapachol es una típica naftoquinona.

origen natural están hidroxiladas en C₁ y C₂ (posiciones α y β ; otros sustituyentes se localizan principalmente en la posición β (Fig. 16-9).

Los derivados antraquinónicos, se hacen presentes en los fármacos de acción purgante (Fig. 16-10). Entre ellos, la emodina o frángula-emodina, trihidroxifenol contenido en el Ruibarbo (gen. *Rheum*, Fam. Polygonaceae). El dihidroxifenol rheína, también en el Ruibarbo y

hojas de Sen (gen. *Cassia*, Fam. Leguminosae). El ácido crisofánico, difenol contenido en la Cáscara Sagrada (gen. *Rhammus*, Fam. Rhamnaceae). El ácido carmínico, es un colorante trihidroxifenólico sintetizado por un insecto conocido por cochineal nativo de regiones centroamericanas.

4. ANTRONAS y ANTRANOLES:

Ocurren en forma libre o combinada, y estructuralmente son derivados antraquinónicos reducidos, que pueden estar en solución en su forma isomérica, parcialmente convertidos uno al otro (Fig. 16-9). La sustancia patrón, antro-na, es de color amarillo, insoluble en álcalis y no es fluorescente, mientras que su isómero, el antranol, sí es fluorescente en medio alcalino. Antronas y antranoles son los principales constituyentes de la crisarrobina, mezcla preparada al extraer con solventes no polares el tronco de la especie *Andira araroba* (Fam. Leguminosae).

5. OXANTRONAS:

Son sustancias intermediarias entre las antraquinonas y los antranoles; se hallan presentes en la Cáscara Sagrada, principalmente (Fig. 16-9).

6. LAS DIANTRONAS:

Son formas diméricas, considerándose como agliconas presentes en los géneros *Rhamnus*, *Rheum* y *Cassia*. Ejemplo típico son los senósidos (Fig. 16-11).

7. ALOINAS o C-GLICOSIDOS:

La barbaloina, obtenida del gen. *Aloe* (Fam. Liliaceae), es resistente a la hidrólisis ácida normal, pero es oxidable con cloruro férrico (Fig. 16-2).

E. FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen un grupo más o menos uniforme, con un esqueleto fundamental C₁₅, probablemente biosintetizado por acoplamiento de una unidad C₆-C₃ producida por el ácido shikímico, con tres unidades ace-

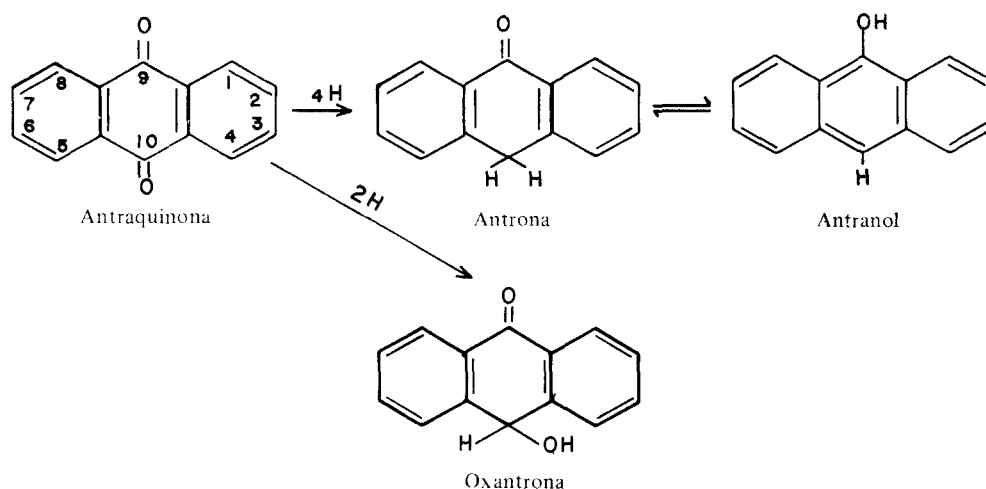


Fig. 16-9. Estructuras antraquinónicas.

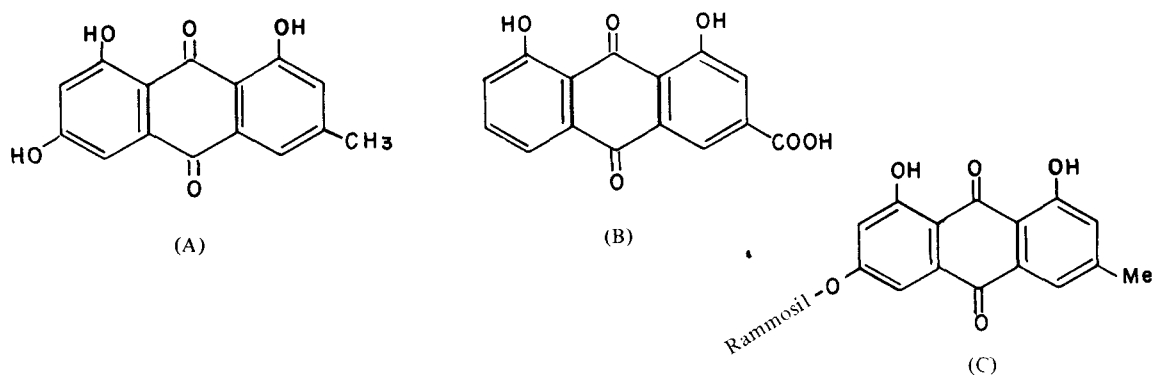


Fig. 16-10. Antraquinonas de uso terapéutico: (A) Emodina, (B) Rheína y (C) Frangulina.

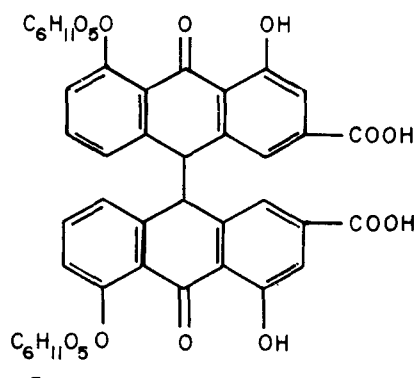


Fig. 16-11. Senosido (diantrona)

tato (C₂), resultando una estructura C₆-C₃-C₆.

La palabra flavonoide deriva del latín "*flavus*", que significa amarillo, siendo la sustancia patrón la flavona, la cual por sí misma no es fenólica.

1. DISTRIBUCION EL EL REINO VEGETAL:

Ciertos tipos de flavonoides están restringidos a unos pocos grupos de plantas. Familias como las Gramíneas y las Ciperáceas, que son polinizadas por el viento y no tienen selectividad para el color de sus flores, contienen cianidina, que es el antocianidina más simple desde el punto de vista biosintético. En las

Borragináceas, familia principalmente polinizada por las abejas, prevalece el color azul, debido a la delfinidina, pigmento primordial de sus pétalos. Los biflavonoides abundan en las Gimnospermas y las isoflavonas son característicos de las Leguminosas. Las algas, hongos y bacterias carecen de estos pigmentos (Fig 16-12).

2 FUNCIONES FISIOLÓGICAS EN LAS PLANTAS

Los flavonoides, debido a sus estructuras ricas en grupos hidroxilos, se unen fácilmente a superficies proteicas, convirtiéndose en potentes inhibidores de algunos sistemas enzimáticos, y en verdad, la presencia de flavonoides en los extractos vegetales hace difícil separar las enzimas.

El color amarillo que comunican los flavonoides (también lo hacen los carotenoides) a flores y frutos motiva la atracción de mariposas y abejas, ayudando a la polinización.

Flavonoides amargos, pueden proporcionar la manera de repeler los gusanos que se alimentan de hojas. Aunque sabemos que el sabor amargo puede también deberse a otros metabolitos secundarios como alcaloides o terpenoides.

3 PATRONES GLICOSÍDICOS EN LOS FLAVONOIDES.

La variación estructural de los flavonoides es inmensa tanto por la naturaleza del azúcar como por la posición del enlace glicosídico. Las características más sobresalientes de estos patrones glicosídicos son.

- 1 El enlace entre el flavonoide y el azúcar es β , excepto para los ramnósidos y arabinósidos, que es α .
2. Los oligosacáridos que se combinan en los flavonoides están generalmente restringidos a enlaces 1-2 ó 1-6 y generalmente el azúcar es glucosa.
- 3 La posición de sustitución varía en las diversas estructuras flavonólicas. Así, las antocianinas casi siempre tienen un azúcar en OH-C₃ y los biglucósidos 3,5 son muy comunes, siendo raros los glicósidos en C₇ como por ejemplo la cianidin-7

arabinósido. En contraste, los flavonoles frecuentemente tienen un azúcar en la posición C₃ y C₇.

- 4 Mientras que la mayoría de los simples flavonoides son hidrolizados fácilmente por las emulsinas, las antocianinas requieren de enzimas específicas (antocianinas).
- 5 Glicósidos acilados tienen el grupo acilo unido a través del residuo azucarado.
- 6 En la mayoría de flavonoides el anillo A puede ser meta dihidroxilado o victri-hidroxilado, debido a su origen biosintético diferente del Anillo B.

Las estructuras de los diferentes tipos de flavonoides (Fig 16-13) dependen de la naturaleza del oxígeno heterocíclico, pues éste deriva del pirano, del pirilo o de la γ pirona. La ciclización se acomete entre el tercer carbono de la cadena y un grupo OH del anillo A en posición orto a esta cadena (excepto para las auronas) lo cual conlleva a la formación de la estructura del cromeno o cromona.

El puente C₃ puede variar en su nivel de oxidación, siendo más alto en el caso de las dihidrochalconas y menor en las catequinas.

4 CLASIFICACION

Flavonoides

Antoxantinas

Antocianinas

- a Flavonas, flavonoles y sustancias relacionadas
- b Chalconas, dihidrochalconas y auronas

1 FLAVONAS y FLAVONOLES

Las flavonas son abundantes en familias herbáceas tales como Compositae, Umbelliferae, Labiateae, etc, mientras que los flavonoles abundan en las angiospermas leñosas. Flavonas conocidas ampliamente son apigenina (gen *Apium* Fam Umbelliferae) y luteolina (gen *Pirus*), ésta última es un colorante de uso industrial (Fig 16-14).

Los flavonoles son las 3 hidroxi flavonas, o sea, que tienen un OH en C₃, el único hidroxilo en la molécula que no es fenólico. Ejemplos: quercetina, quercetol y miricetina (Fig 16-14), presentes en el género *Quercus*, Fam Fagaceae las dos primeras.

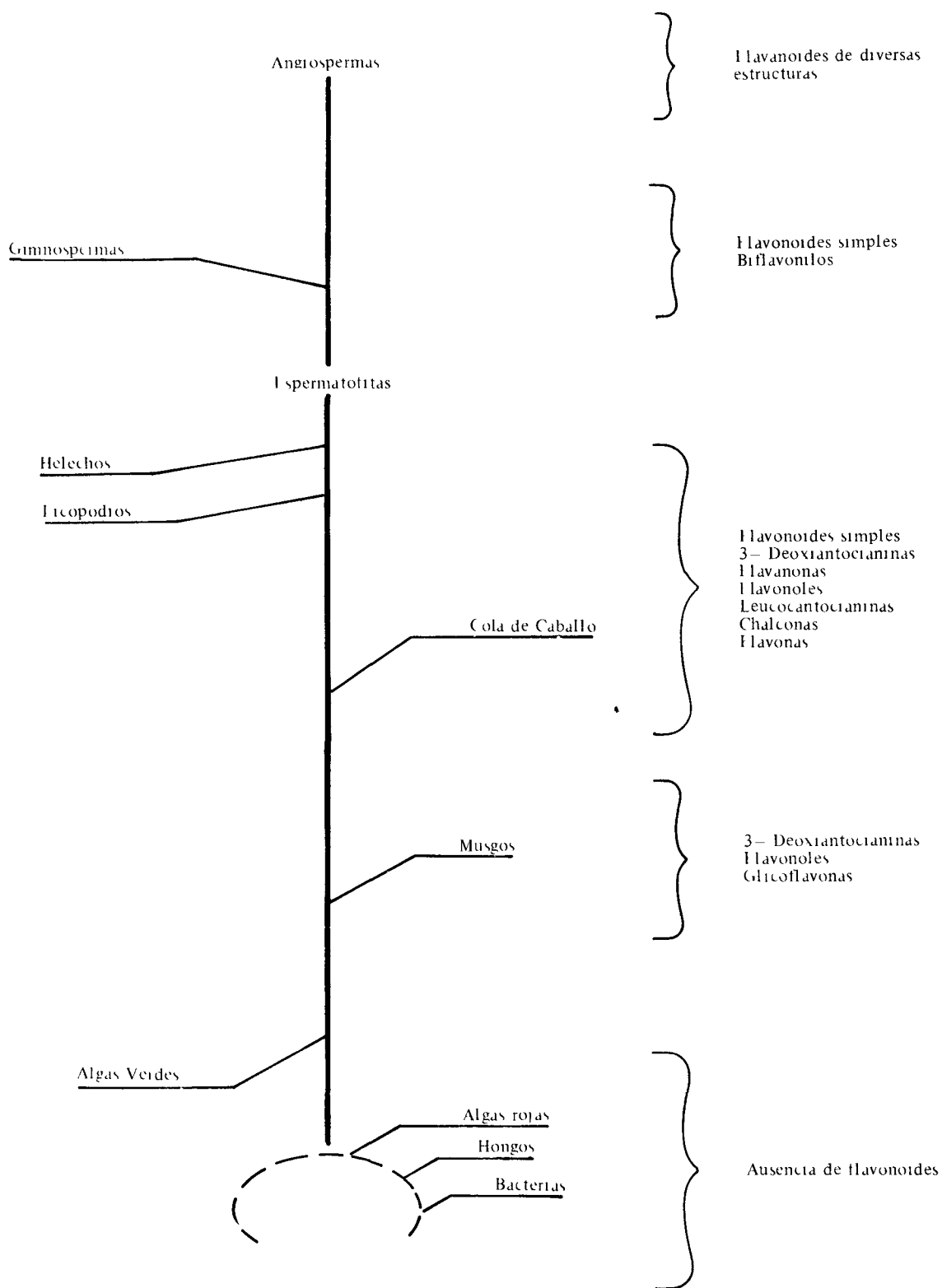


Fig. 16-12. Distribucion de los flavonoides en el Reino Vegetal.

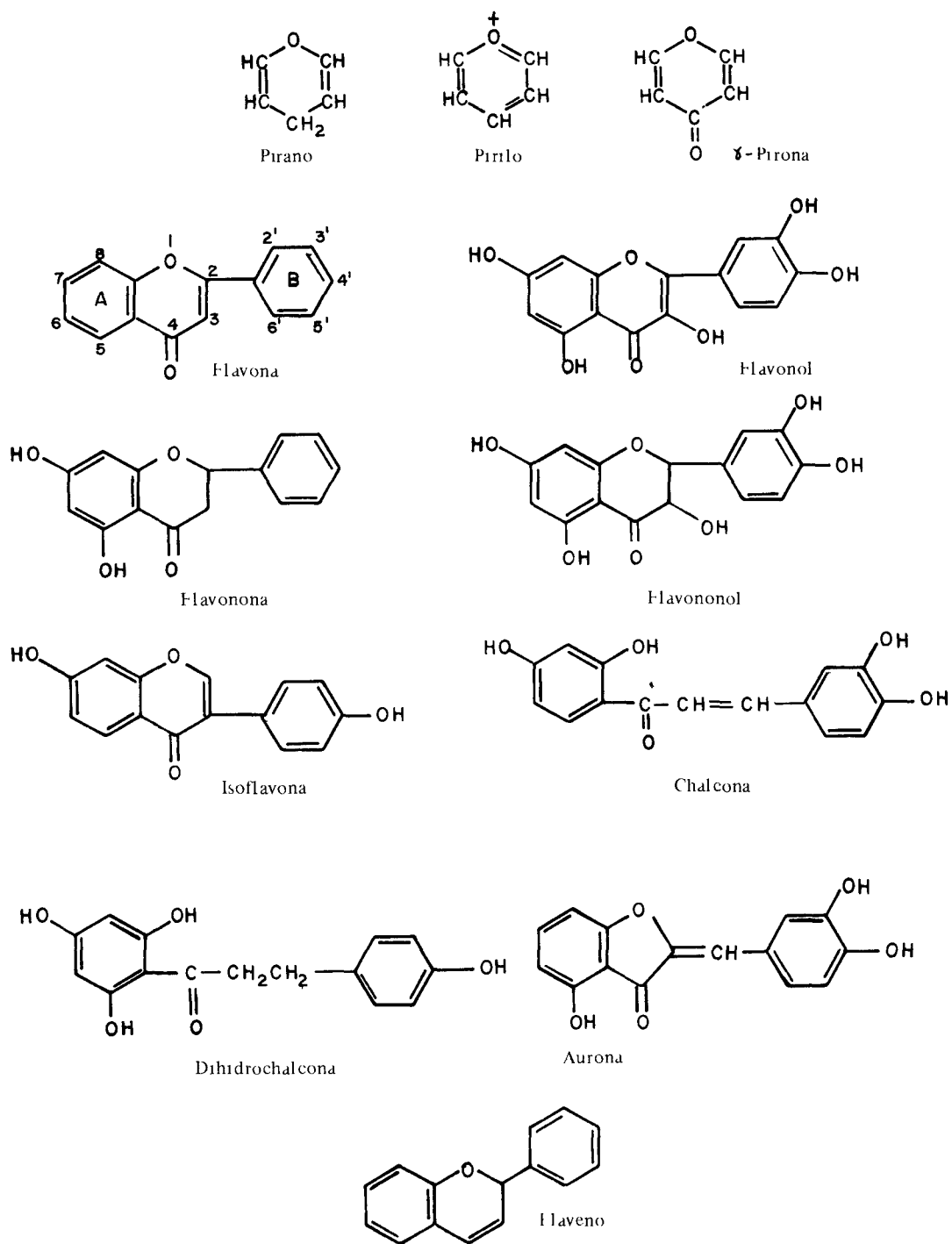


Fig. 16-13. Diversos tipos de flavonoides.

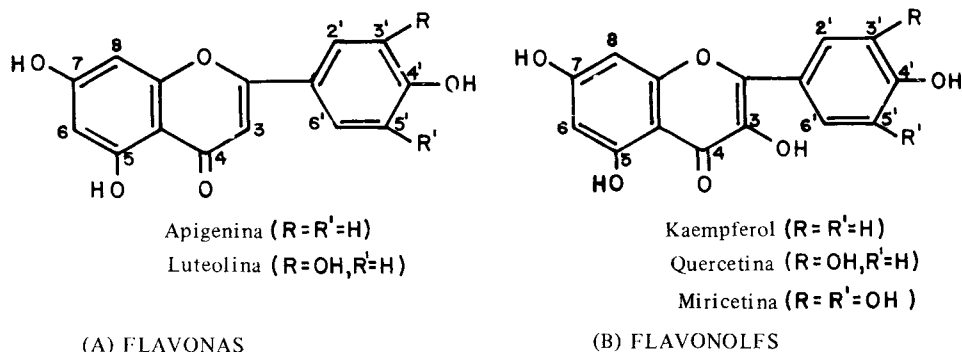


Fig. 16-14.

2. ISOFLAVONAS:

Son isómeros de las flavonas, donde el anillo lateral bencénico está unido al átomo de carbono en posición 3 en vez de hacerlo en posición 2. La genisteína, daidzeína y orobol, son las más conocidas (Fig. 16-15).

Las isoflavonas son de menor distribución taxonómica que las flavonas y biosintéticamente derivan del mismo precursor C_{15} por una migración arílica. Son sustancias incoloras, aunque capaces de dar coloraciones en presencia de cationes.

3. FLAVANONAS:

Derivan de las flavonas por eliminación del doble enlace en el anillo heterocíclico central: son las 2,3, dihidro-flavonas. Las más conocidas tienen un carbono asimétrico en la posición 2, lo cual determina la existencia de dos estereoisómeros. La hesperetina se presenta en el glicósido hesperidina, del género *Citrus* (Fig. 16-16).

4. FLAVANONOLES:

Químicamente se corresponden a los 2,3-dihidro-flavonoles. Se derivan de los flavonoles de la misma manera que las flavanonas se derivan de las flavonas, por la reducción del doble enlace entre C_2 y C_3 . Los flavanonoles son por consiguiente los 3-dihidroxi-flavanonas. Estas sustancias aparecen en los vegetales asociados con los taninos, sobre todo en la madera de árboles leñosos; ej. la taxifolina (Fig. 16-

17). Las flavanonas y los dihidroflavonoles son sustancias incoloras, precursores de flavonoides más altamente oxidados (igual que las chalconas).

5. FLAVANOS:

Presentan el heteroanillo central completamente saturado y no poseen grupos CO. Generalmente sus agliconas están muy polimerizadas, lo cual los distingue de otros constituyentes fenólicos que siempre están en combinación glicosídica (Fig. 16-18).

Los flavan-3-oles (catequinas) y muy especialmente los flavan 3,4-dioles (leucoantocianidinas), frecuentemente ocurren en los tejidos vegetales bajo la forma de taninos (Ver Cap. 17).

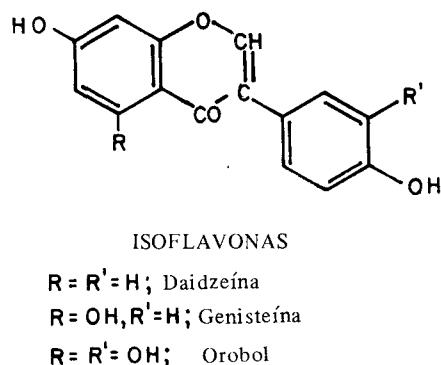
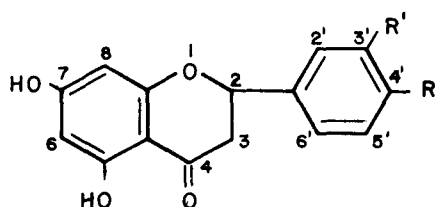


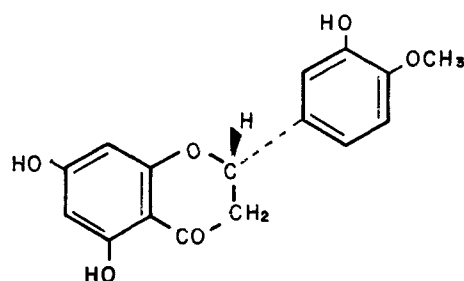
Fig. 16-15.



Pinocembrina ($R=R'=H$)

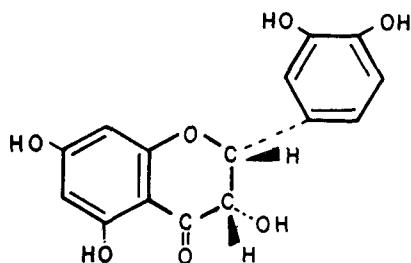
Naringenina ($R=OH, R'=H$)

Eriodictiol ($R=R'=OH$)



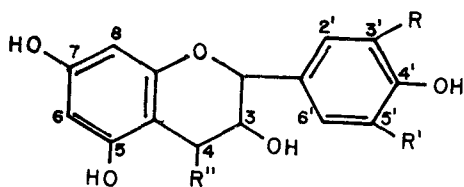
(-) Hesperidina

Fig. 16-16. Flavanonas comunes.



Taxifolina

Fig. 16-17. Flavanonol.



Catequina = Epi Catequina ($R=OH, R'=R''=H$)

Galocatequina = Epi galocatequina ($R=R'=OH, R''=H$)

Fig. 16-18. Flavanos.

6. FLAVENOS:

Se caracterizan por la ausencia del grupo CO y por la presencia de un doble enlace en el heteroanillo central entre C₂-C₃ ó entre C₃ y C₄. Se obtienen por reducción de las correspondientes flavonas y flavonoles (Fig. 16-13).

7. CHALCONAS, DIHIDROCHALCONAS y AURONAS:

Son pigmentos amarillos que cambian al rojo o al anaranjado por tratamiento con vapores amoniacales. Generalmente están presentes en los pétalos de flores de diversas familias, comúnmente la Compositae.

La palabra chalcona proviene del griego "chalcos" que significa cobrizo y aurona deriva del latín "aurum" que denota dorado.

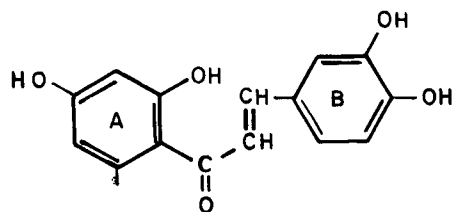
En cuanto a sus estructuras, las chalconas no son flavonoides, pues tienen una disposición de cadena abierta; sin embargo, usualmente se les ubica como tales, ya que al acidificarse se isomerizan a flavanonas, y se considera que son los precursores inmediatos de los flavonoides más comunes.

Las auronas, de color amarillo más acentuado, se forman a partir de las chalconas, por oxidación enzimática. En estos productos naturales el elemento C₃ no es heterocíclico sino que está como anillo pentacíclico. La buteína (chalcona) y la aureusidina (aurona) son típicas (Fig. 16-19).

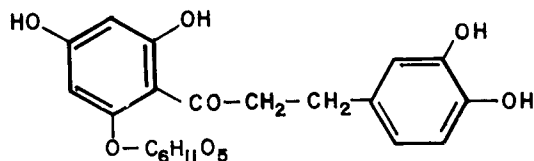
Las dihidrochalconas derivan de la hidrogenación del doble enlace; la más conocida es la floretina, presente en el glicósido floridzina, del manzanero (Fig. 16-19).

8. ANTOCIANINAS:

Este grupo de compuestos son la excepción

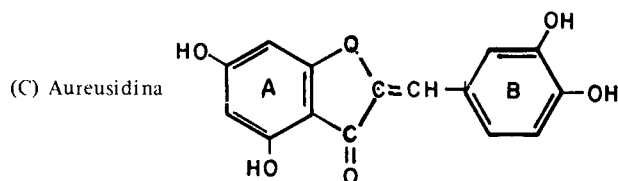


(A) Buteína



(B) Floridzina

Fig. 16-19. Ejemplos
(A) chalcona,
(B) dihidrochalcona
y (C) aurna.



(C) Aureusidina

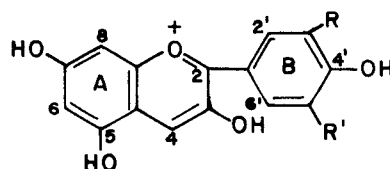
de la estructura general $C_6-C_3-C_6$ correspondiente a las antoxantinas. Las antocianinas son pigmentos rojos y azules, mientras que las antoxantinas son amarillas o blancas. El nombre de antocianina proviene del griego "*anthos*" que significa flor y de "*kyanos*", azul. Generalmente este vocablo designa tanto a las antocianinas, como a las antocianidinas, o sea, tanto al glicósido como al aglicón.

El término leucoantocianina se refiere a sustancias capaces de convertirse en antocianinas por calentamiento con un ácido mineral; pueden ser monoméricas como las leucoantocianidinas (Fig. 16-20), o también poliméricas, como es el caso de los taninos (Ver Cap. 17).

Las antocianidinas tienen la misma estructura modelo que el ión flavilio, también denominado 2-fenil-benzopirilio, el cual varía en la hidroxilación o metoxilación de los anillos benzenicos (Fig. 16-20).

El cation pirilio es un ión oxonio donde el oxígeno es tetravalente y positivamente cargado con una estructura similar a la del nitrógeno en el ión amonio cuaternario. Debido al carácter catiónico del flavilio, y por consiguiente de las antocianidinas, estos compuestos están siempre asociados con un anión en la forma de malatos, citratos, oxalatos, etc. Se usan los términos cianidina y cianina para referirse simplemente al catión en la molécula.

En el ión flavilio la carga positiva no está localizada, sino distribuida sobre varios átomos, considerándose la estructura como un híbrido de resonancia entre las formas de ión oxonio e ión carbonio (Fig. 16-21).



Pelargonidina ($R = R' = H$)

Cianidina ($R = OH, R' = H$)

Peonidina ($R = OMe, R' = H$)

Delfinidina ($R = R' = OH$)

Petunidina ($R = OH, R' = OMe$)

Malvidina ($R = R' = OMe$)

Fig. 16-20. Antocianidinas más extendidas en la Naturaleza.

El carácter aromático del ión pirilio le da estabilidad a través de los dobles enlaces conjugados de anillo de seis miembros; sin embargo, las propiedades químicas de este ión son distintas a las del benceno; así, el ión pirilio no es atacado por reactivos electrofílicos sino que es fácilmente sustituido en la posición 2 por reactivos nucleofílicos.

Estos metabolitos secundarios están en las plantas no como agliconas sino como glicósidos. Casi todas tienen un azúcar sustituyente en la posición 3 donde el OH no es fenólico. La glicosilación de este hidroxilo, el cual posee propiedades especiales, es condición expresa para la estabilidad del pigmento. En el

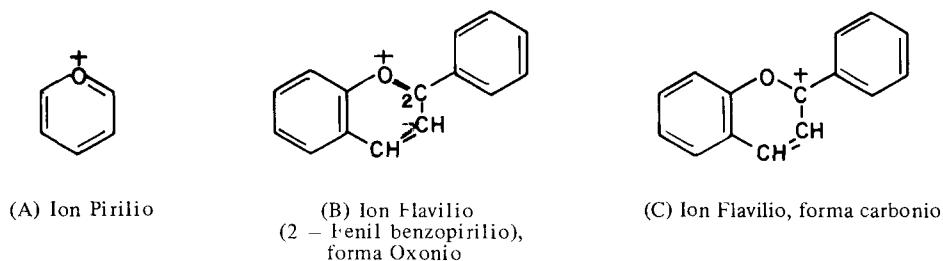


Fig. 16-21.

caso de que un segundo hidroxilo sea sustituido por otro azúcar, casi siempre lo hace en C₅. Los azúcares más comunes son la glucosa y la rutinosa. El enlace glicosídico es casi siempre β , excepto para el caso de la arabinosa que es α .

En el caso de que un ácido orgánico esté acilando a la antocianina siempre estará unido al azúcar en la posición 3; casi siempre estos ácidos son el b-cumárico, el cafeico y el ferúlico (Ver Cap. 12). Por fisión alcalina, producen florogucinol y derivados del ácido benzoico. Estas autocianidinas poseen un esqueleto común que varía según el número de hidroxilos presentes en el núcleo fenilo del anillo B. Algunas veces, uno o varios de estos hidroxilos están metilados. También varía el número y posición del azúcar y de los grupos metoxilos. El número de hidroxilos del anillo B está relacionado con las propiedades colorantes de las antocianidinas; así tenemos que la pelargonidina, presentando un hidroxilo, es de color escarlata; las cianidinas, con dos OH, son de color carmesí y la delfinidina, con tres, es roja. Estas antocianidinas junto con sus tres ésteres metílicos derivados, peonidina, petudina y malvidina, están extensamente distribuidos en la naturaleza (Fig. 16-20).

A pH bajo, las antocianinas en solución pueden representarse en la Fig. 16-22 por la forma (A), siendo de color rojo. Con un incremento de pH, el color desaparece por la formación de una pseudobase (B). A valores mayores de pH, (cerca o mayor de 7) aparece un color azul o verdoso, debido a la formación de la estructura (C). Algunos autores han indicado que la pseudobase (B) puede sufrir rompimiento del anillo para producir (D). A pH muy alto, la pérdida de la antocianina es

irreversible. Con el hidrosulfito de sodio, se produce el compuesto (E), incoloro. Estas coloraciones variables se atribuyen a mezclas de pigmentos del jugo celular en estado coloidal, y a la formación de complejos organometálicos con sales cálcicas, magnésicas y de aluminio.

F. XANTONAS Y ESTILBENOS

Se consideran derivados de la benzofenona, donde la hidroxilación del anillo bencénico es similar a la de los flavonoides (Fig. 16-23).

G. BIFLAVONILOS

Estos compuestos son flavonoides dímeros, presumiblemente formados *in vivo* por acoplamiento oxidativo de flavonas monocíclicas. Generalmente están presentes en las gimnospermas. Ej.: la ginkgetina, aislado del gen *Ginkgo*, Fam. Ginkgogaceae. (Fig. 16-24).

H. BETACIANINAS

Pigmentos rojos aislados de la remolacha. *Beta vulgaris*, Fam. Chenopodiaceae, antiguamente se denominaban antocianinas nitrogenadas debido a la presencia de Nitrógeno. La betanina, por hidrólisis produce betanidina (Fig. 13-35).

Las betacianinas generalmente están presentes en las mismas familias que producen las betaxantinas (pigmentos amarillos alcaloidales, referidos en el Capítulo 13), como son las Phytolacaceae, Chenopodiaceae, Cactaceae y otras pertenecientes al Orden Centrospermae. Pero, en cambio, se ha observado que las betacianinas y las antocianinas se excluyen mutuamente, y no se dan conjuntamente en las mismas familias vegetales.

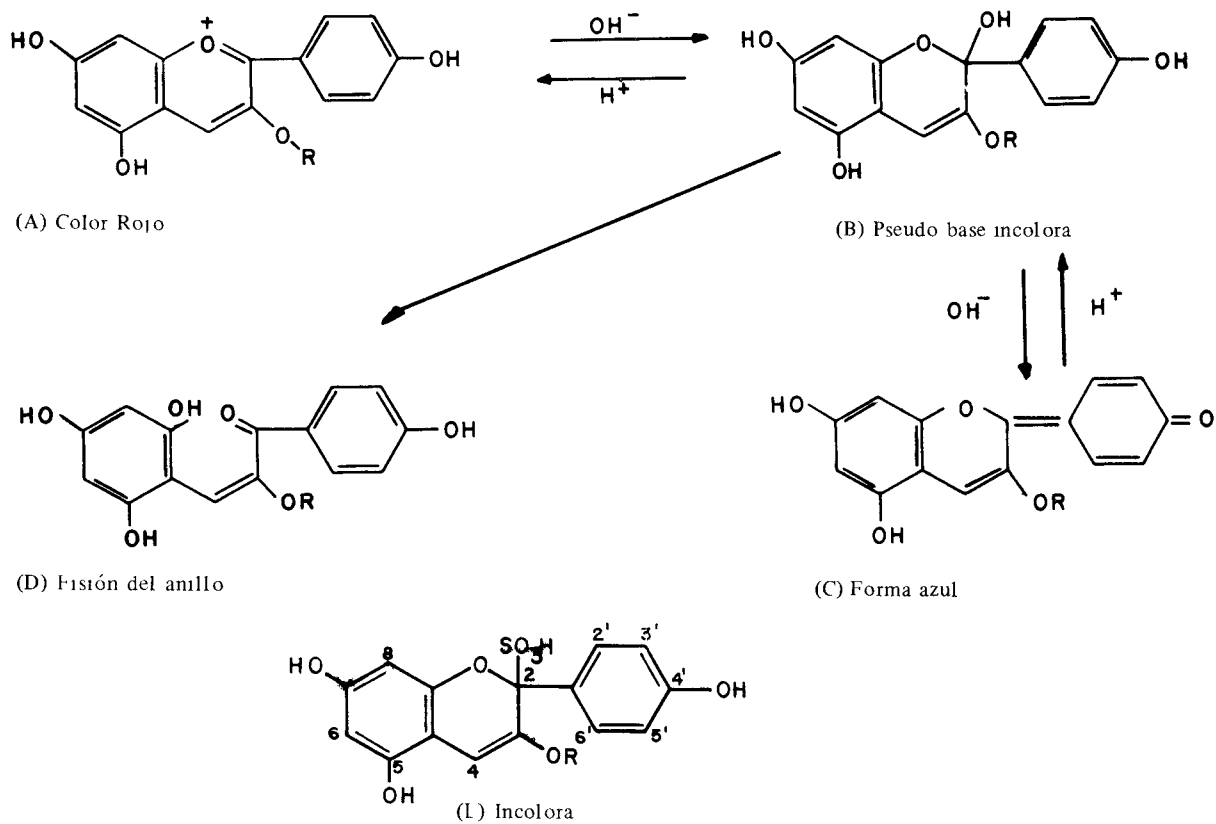


Fig. 16-22. Variaciones del pH inducen correspondientes variaciones estructurales y de coloración, en las antocianinas.

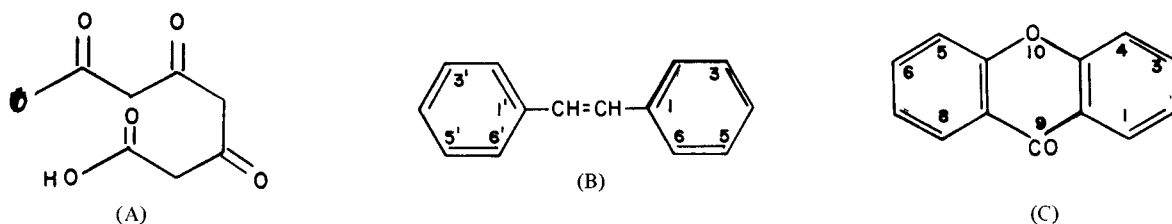


Fig. 16-23. Núcleos de (A) benzofenona, (B) estilbeno y (C) xantona.

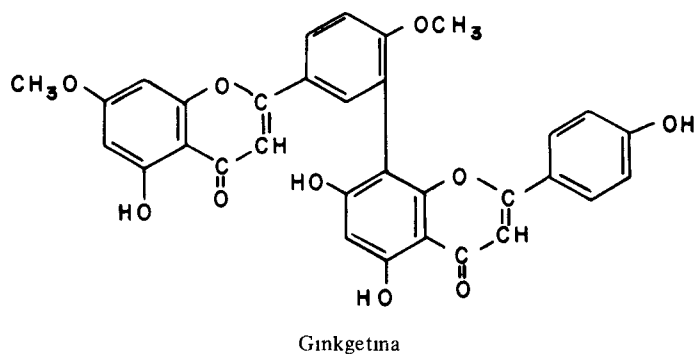


Fig. 16-24. Biflavonillo.

I. FLAVANOS

Existen dos clases de compuestos fenólicos vegetales que no se presentan ni al estado libre ni combinados como glicósidos o ésteres, sino como polímeros de estructuras complejas; éstos son la lignina y los taninos.

LIGNINA:

Está presente en las paredes celulares vegetales y su composición no es de naturaleza carbohidrática. Es un polímero compuesto de muchos tipos diferentes de unidades fenilpropanicas relacionadas al coniferol. Posee grupos sinapilos o puede contener también unidades del alcohol *p*-hidroxi-cinamol y de nitrógeno. Los derivados de este cinamoil alcohol también aparecen en las plantas como glicósidos con grupos *p*-hidroxi; por ejemplo: coniferina y siryngina.

La lignina es producida por la polimerización de tres precursores primarios: los alcoholes trans-coniferil, trans-sinapil y trans *p*-cumaril. Está generalmente asociada con hemicelulosa y contiene una variedad de ácidos carboxílicos aromáticos combinados como ésteres (Fig. 16-25).

La palabra lignina deriva del latín "lignum", que significa madera, estando incorporada en los tallos de traqueofitas, en cantidad que varía desde un 5% en las plantas herbáceas hasta un 30% en las coníferas. Allí tiene funciones múltiples: disminuye la permeabilidad de la pared celular con respecto al agua, en los vasos conductores del xilema; juega papel en el transporte de agua y nutrientes; imparte rigidez a la pared celular y en los tejidos leñosos actúa como ensamblaje intercelular, lo cual se traduce en una estructura resistente a compresiones, choques, flexiones y a los ataques de microorganismos, impidiendo la acción de enzimas destructoras.

VIII. GLICOSIDOS CIANOGENICOS

Muchas plantas contienen glicósidos que al hidrolizarse generan ácido cianhídrico, ya que poseen un grupo nitrilo unido al aglicón. (Fig. 16-26). También reciben el nombre de glicósidos cianogénicos y de éstos el más amplia-

mente distribuido es la amigdalina, principalmente en la familia Rosaceae, en las semillas de la almendra amarga, *Prunus amygdalus* var. *amara*, en las semillas del albaricoque *Prunus malus* y otras especies del género *Prunus*.

La prunasina, la prulaurasina y la laurocerasina se han aislado del *Prunus laurocerasus*. La sambrunigrina hallada en el Sauco, *Sambucus nigra* (Fam. Caprifoliaceae). La linamarina, es una toxina extraída de la Yuca común, *Manihot utilissima* (Fam. Euphorbiaceae).

La prulaurasina es el β -D-glucósido del mandelo-nitrilo, mientras que la amigdalina es el correspondiente genciobiósido. La sambunigrina es el estereoisómero de la prunasina con la estructura indicada por el nombre, L (+) -mandelonitril- β -D-glucósido.

Muchos de estos glicósidos son derivados del nitrilo del ácido mandélico; su estructura es de un O-glicósido a pesar de que contienen nitrógeno. La porción azucarada puede ser monosacárido o disacárido. Si es un disacárido, enzimas como la emulsina puede hidrolizarlo en dos etapas de acuerdo con la Ecuación 16-1.

IX. GLICOSIDOS TIOCIANATICOS O TIOGLICOSIDOS

Algunas especies de las familias Cruciferae, Caricaceae, Caridaceae y Resedaceae contienen este tipo de glucósidos, los cuales en presencia de agua se tornan irritantes y vesicantes. También se les llama *glucosinolatos* y por hidrólisis producen isotiocianato y glucosa, la cual en su forma β -piranósica está unida a átomos de azufre del tiocianato. (Fig. 16-27).

Algunos de estos glicósidos se les conoce con nombres específicos, como por ejemplo sinigrina y sinalbina presentes en la mostaza, el nabo y el rábano (gen. *Brassica*, Fam. Cruciferae).

La mayoría de estos tiocianatos están acompañados en los tejidos de una enzima hidrolítica que es la mirosina que se libera cuando los tejidos vegetales son cortados o desintegrados. La sinigrina aislada de la mostaza negra (*Brassica nigra*, Fam. Cruciferae) es la sal potásica del ácido mirónico y al hidrolizarse

Ambos tipos, son solubles en agua y etanol e insolubles en éter. Sus agliconas, denominadas *sapogeninas* tienen la solubilidad característica de otras similares y se obtienen por hidrólisis o enzimática.

GLICOALCALOIDES (Ver Cap. 13):

Los nucleósidos de origen natural son de suma importancia biológica. Son N-glicósidos, formados de una unidad azúcar que puede ser la ribosa o la 2-dexosi-ribosa y de una base púrica o pirimidínica (adenina o citosina) (Fig. 13.2). Cuando se unen al ácido fosfórico y se conjugan con proteínas, originan las nucleoproteínas, presentes en los núcleos celulares. La hidrólisis suave de éstas producen los ácidos nucleicos.

1. GLICO-CAROTENOIDES:

Los estigmas de las flores del azafrán (*Crocus sativus*, Fam. Iridaceae) contienen un pigmento llamado crocina que es el bis-(γ -glucodioscil)-éster del carotenoide Crocetina. Este éster se combina, por exposición a la luz, con el glicósido picrocrocina derivado de la procrocina, compuesto estructuralmente relacionado al β -caroteno. (Fig. 16-28).

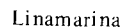
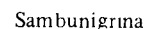
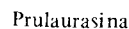
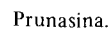
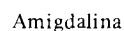


Fig. 16-26. Glicósidos cianogénicos.

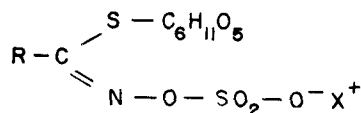


Fig. 16-27. Glucosinosinolato.

2. GLICO-ANTIBIOTICOS:

Algunos antibióticos, como la estreptomina, se forman de la genina estreptinina (un

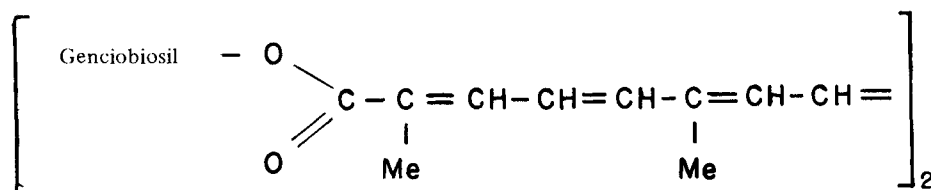
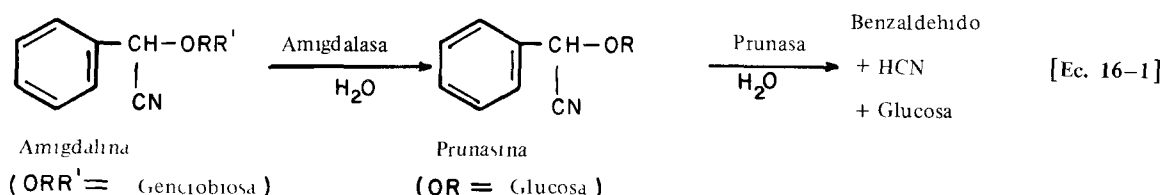
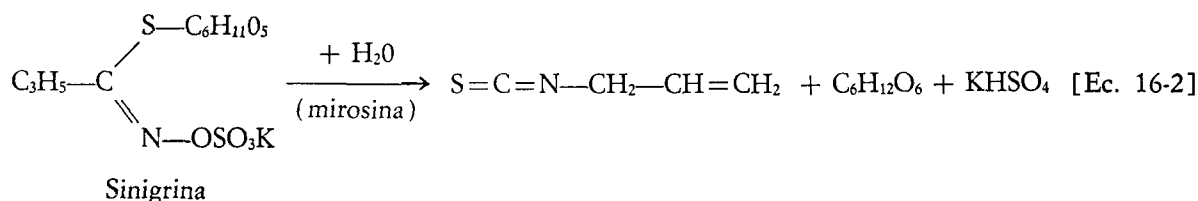


Fig. 16–28. Glicocarotenoide: Crocina.



HIDROLISIS DE LA AMIGDALINA



derivado nitrogenado que contiene ciclohexano) al cual se une el diácrido estreptobiohexanina (Ver Cap. 18).

XIII. EXTRACCION Y ANALISIS DE GLICOSIDOS (Ver Cap. 27)

XIV. BIOSINTESIS

En forma didáctica, podemos considerar tres etapas en el proceso biosintético de los glicósidos vegetales:

1. Formación del azúcar, que ocurre como resultado de la función fotosintética.
2. Formación del aglicón, utilizando alguna de las vías principales: del ácido shikímico, de las acetogeninas y del ácido mevalónico.
3. La unión del azúcar activado con el aglicón. Aquí podemos discriminar dos pasos:
 - a) La Activación del Azúcar: la Glucosa 1-P, como tal, no puede unirse a otro elemento si no está activada. El activador de los azúcares es la coenzima UTP (Uridíntrifosfato) y emplea un factor enzimático que es la Uridíntransferasa (Ver Cap. 11), obteniéndose Glucosa-UDP (activada).

[Ec. 16-3]

b) Unión del azúcar activado al aglicón:

Aquí ocurre un ataque nucleofílico al azúcar activado, con inversión de la configuración (Ecs. 16-4 y 16-5), formándose los B-glicósidos, ya que se produce un ataque $\text{S}_\text{N}2$, por la retaguardia.

FLAVONOIDES

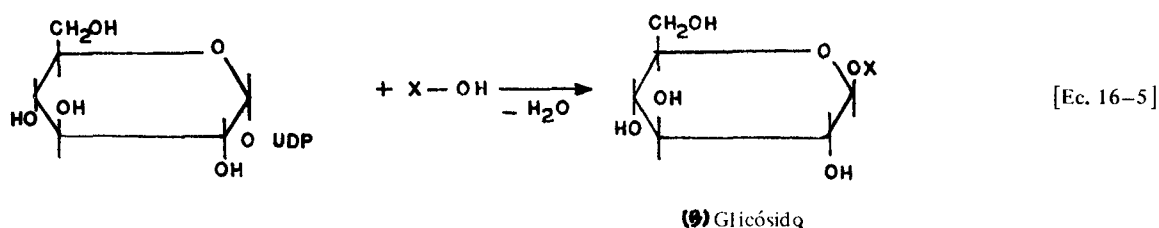
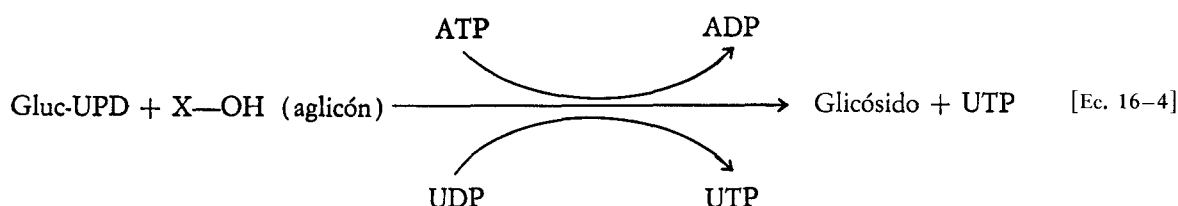
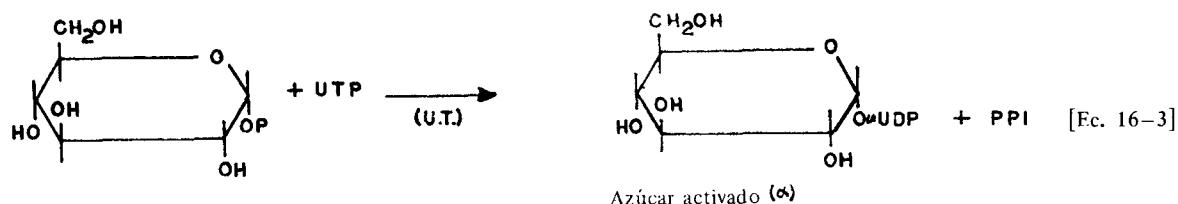
El esqueleto C15 de los flavonoides, se ha formando según la Ecuación 16-6.

La biosíntesis de esta unidad $\text{C}_6\text{C}_3\text{C}_6$, deriva de dos rutas separadas. El anillo A proviene de la condensación cabeza a cola de dos unidades malonil coenzima A y acetil coenzima A. La otra ruta está dirigida a la formación del anillo B y los átomos de carbono 2, 3 y 4; deriva de un precursor, el ácido cinámico. (Fig. 16-29).

De esta manera, se forma un primer intermediario estable, el cual sería una chalcona, la cual está en equilibrio catalizado. Los pasos subsecuentes conducen a los variados tipos de flavonoides, genéticamente controlados por procesos enzimáticos con significancia quimio-taxonomía y filogenética, los cuales controlan los patrones de hidroxilación, los niveles de oxidación y las posiciones de O-metilación y la glicosilación (Fig. 16-29).

Los pasos que conducen a la formación del ácido cinámico pueden examinarse en el Capítulo 12.

La hidroxilación inicial del ácido cinámico



puede lograrse mediante la hidroxilasa específica de éste, y la introducción de nuevos grupos OH^- , por acción de fenolasas. La metilación de fenoles aparentemente se efectúa por la S-adenosilmetionina, como donante de grupos CH_3 , la cual metila a los simples ácidos hidroxycinámicos y también a ésteres complejos.

Para el caso de los isoflavonoides, sus biosíntesis envuelve una migración arílica de C_2 a C_3 del esqueleto flavonoide (Fig. 16-30). Los flavanones preceden en su formación a los flavonoles y las antocianinas. Las flavanonas serían precursoras de flavonas.

Un esquema de las rutas que conducen a la biosíntesis de diferentes compuestos fenólicos, se expone en la Fig. 16-31. En resumen, por la unión de unidades C_2 (acetato) se forman cadenas lineales y la ciclización de éstas se logra mediante la aldolización en anillos carbocíclicos. En todas estas sustancias se puede producir el alargamiento de la unidad $\text{C}_6\text{-C}_3$ por la adición de unidades C_2 , o el acortamiento, por degradación a $\text{C}_6\text{-C}_2$ y a $\text{C}_6\text{-C}_1$. También pueden modificarse las estructuras patrones por oxidación, reducción o unión de cadenas laterales mediante una C-alkilación o una C-acilación.

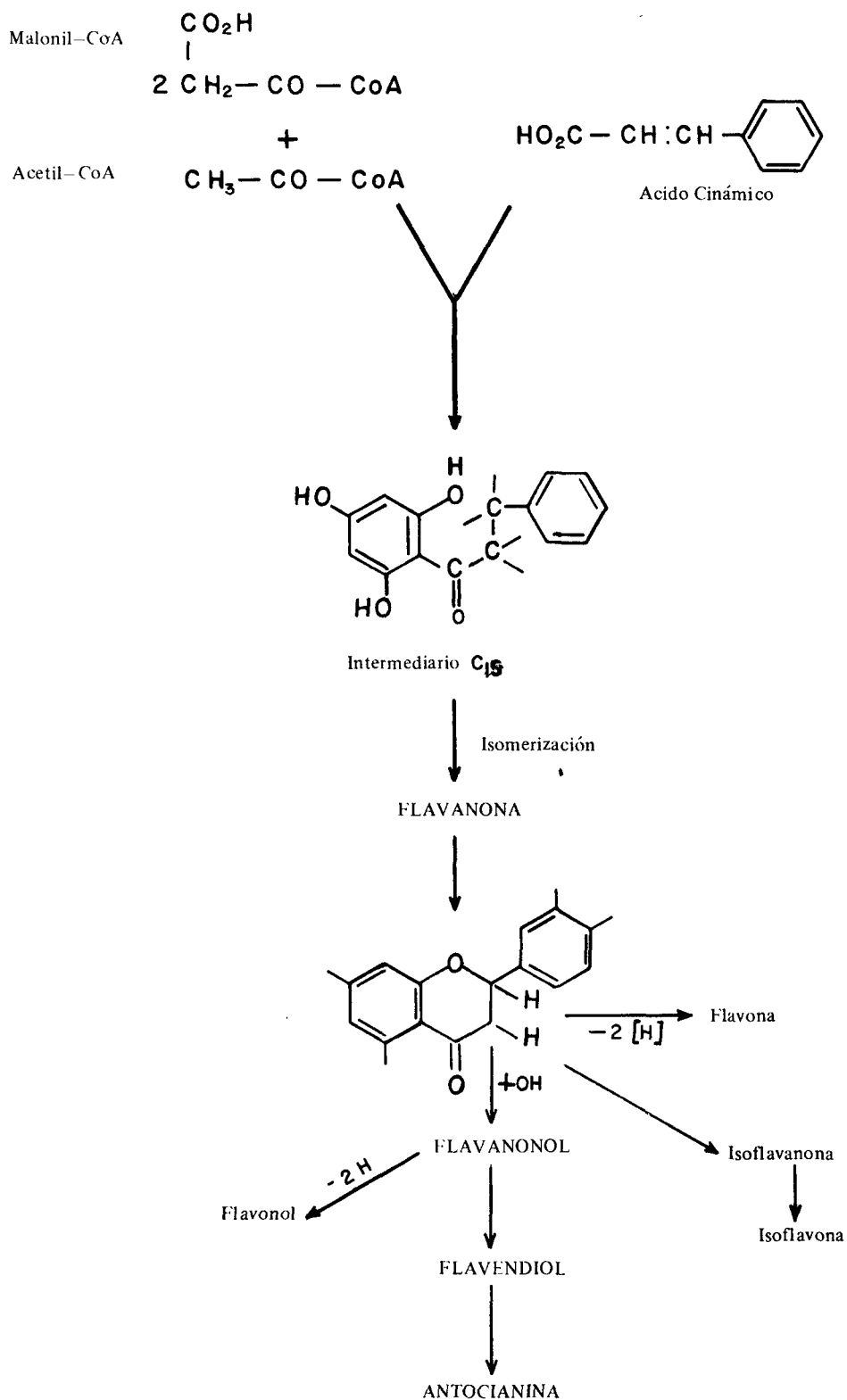


Fig. 16-29. Interrelaciones biosintéticas de flavonoides.

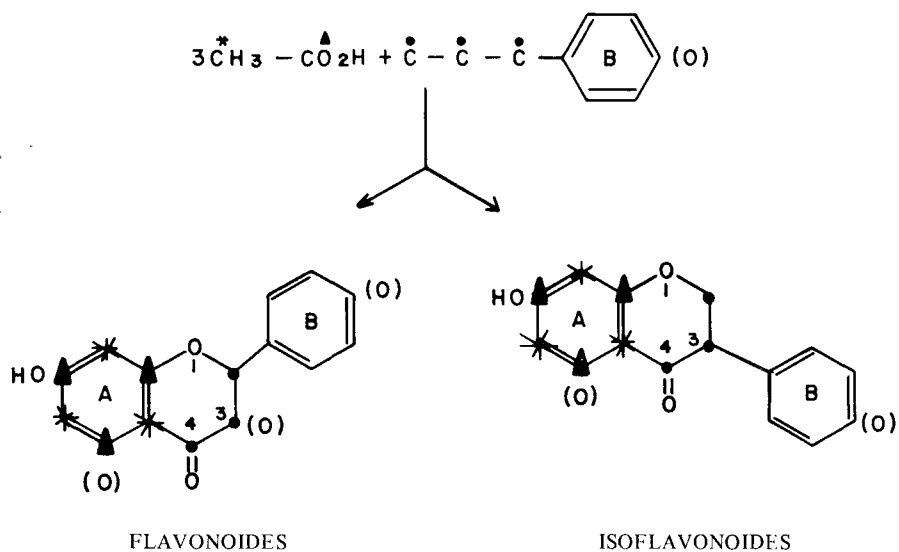


Fig. 16-30. Migración arífica en los flavonoides, mostrando la correspondencia isotópica de los carbonos.

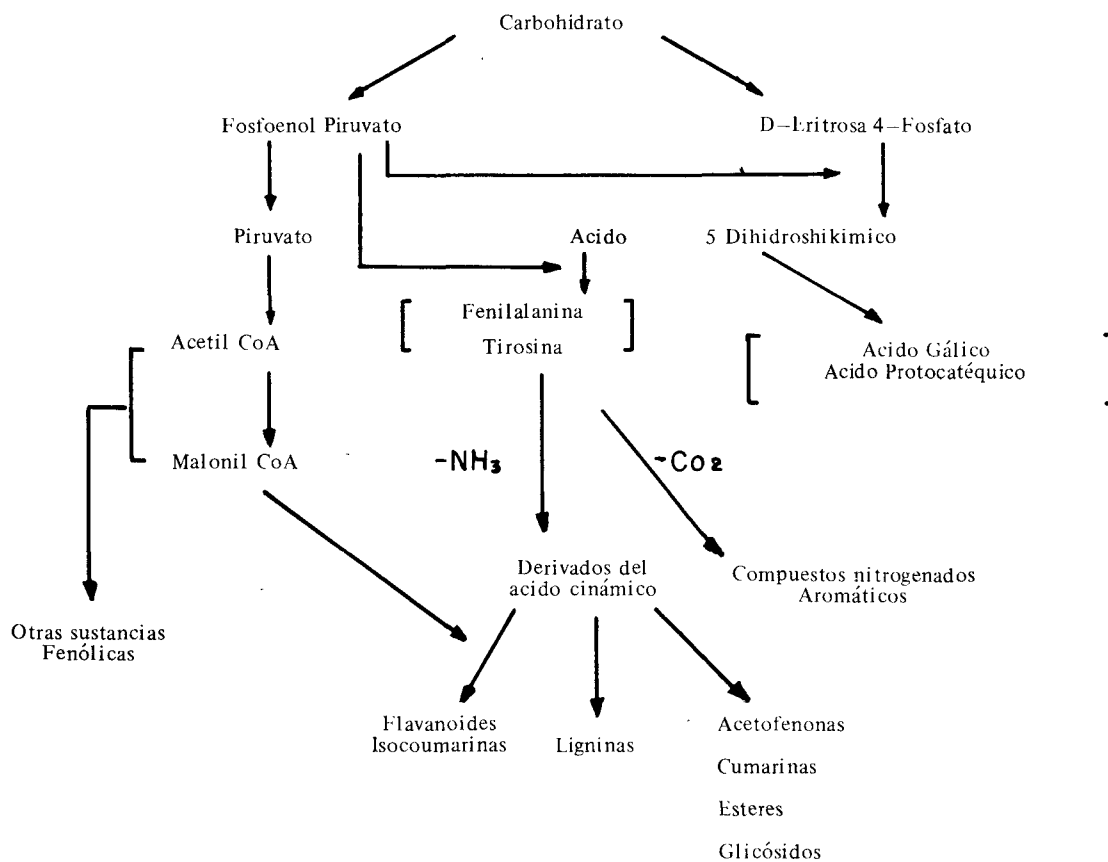


Fig. 16-31. Rutas biosintéticas que conducen a una diversidad de sustancias fenólicas vegetales.

PROBLEMAS:

1. La naturaleza, por ser esteroespecífica, ¿cuál sintetiza: (a), (b) o (c)?
a) α -glicósidos.
b) β -glicósidos.
c) Ambos.
2. La detección de glicósidos se realiza con α -naftol. Explique el por qué de la reacción y diga si ella es específica.
3. Justifique las propiedades ácidas de la función fenólica en los glicósidos flavonólicos.
4. ¿En qué se basa usted para considerar la antocianidinas como un tipo de glicósido diferente a las antoxantinas?
5. Para que exista acción purgante en los glicósidos antraquinónicos deben tener un OH en C₁ y otro en C₈ ¿Por qué?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. CONN, E. E. Cyanogenic glycosides. *J. Agr. Food Chem.* 17: 519 (1969).

2. CHATURVEDI, A. K. Anticonvulsant and anti-inflammatory activity of natural plant coumarins and triterpenoides. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 9: 11 (1974).
3. ELLIS, B. E. Degradation of aromatic compound in plants. *Lloydia* 37: 168-184 (1974).
4. ELYAKOV, G. B. Chemical studies on platycosido C, a glycoside from *Platycodon grandiflorum*. *Tetrahedron Lett.* 3651 (1972).
5. FEBRARO, G., COUSSIO, J. New Flavonoids from *Eupatorium inulaefolium*. *Phytochem.* 16: 1618 (1977).
6. HOPKINSON, S. M. The Chemistry and Biochemistry of Phenolic glucosides. *Quart. Rev. Chem. Soc.* 23: 98-124 (1969).
7. LOWRY, J. B. On the use of extracted anthocyanin as a food dye. *Econ. Bot.* 28: 61-62 (1974).
8. RICHMOND, D. V. Sulfur Compounds, Ch. 2, en *Phytochemistry*, Vol. III, Ed. L. P. Miller, Van Nostrand Reinhold, N. Y., 1973.
9. SEIGLER, D. S. Isolation and characterization of naturally occurring cyanogenic compounds. *Phytochemistry*, 14 (1975).
10. SINGLETON, V. L. Toxicity and related physiologic activity of phenolic substances of plant origin. *J. Agr. Food Chem.* 17: 497 (1969).

—oOo—

CAPITULO 17

TANINOS



El mangle (*Rhizophora mangle*, Fam. *Rhizophoraceae*) es una rica fuente industrial de taninos catecólicos, utilizados, principalmente, para el curtido de pieles. Los manglares constituyen un valioso factor en el mantenimiento ecológico en lagunas y cuencas hidrográficas.

I. DEFINICION

No es fácil emitir una precisa definición de *tanino*, ya que este término engloba sustancias que están agrupadas no por analogía estructural sino por ciertas características comunes. Etimológicamente, tanino se refiere al poder para curtir pieles de animales y convertirlas en un cuero flexible no susceptible de putrefacción. La connotación fitoquímica define a los taninos como sustancias con propiedades similares a aquellas de los agentes tánicos comerciales, compuestos fenólicos cuyos pesos oscilan entre 500 y 3.000 y que precipitan alcaloides y proteínas.

II. EVOLUCION EN LOS ORGANOS VEGETALES

La cantidad de taninos presentes en un órgano dado varía de una a otra especie, presentándose abundantemente en los meristemos, sumidades floridas, frutos inmaduros, ápices, raíces secundarias, cortezas, etc. En muchos casos, el contenido de tanino de los frutos tiernos desaparece parcial o totalmente cuando maduran, o aumenta con la iluminación, lo cual apoya la tesis de que los sacáridos sirven de punto de partida en la formación de estos compuestos y de los derivados flavánicos de estructura relacionada.

Las sustancias tánicas comunican a las vacuolas que las contienen, una refringencia especial que permite distinguirlas fácilmente al microscopio sin utilizar colorantes. Sin em-

bargo, en el laboratorio se emplea solución de azul de metileno para evidenciarlas.

III. CARACTERISTICAS

1. Son astringentes.
2. Generalmente amorfos.
3. Solubles en agua o soluciones hidroalcohólicas, generando coloides.
4. Solubles en glicerina o propilenglicol.
5. Generalmente son insolubles en éter sulfúrico, éter de petróleo o benceno.
6. Se precipitan de sus soluciones acuosas con proteínas, especialmente albúminas y gelatinas.
7. Forman precipitados con la mayoría de los alcaloides y otras bases nitrogenadas.
8. Con las sales de hierro, plomo, cobre, zinc y mercurio precipitan de sus soluciones. Igualmente ocurre con el agua de cal, el agua de barita, el molibdato de amonio y el tungstato de sodio.
9. Son fácilmente oxidables, sobre todo en medio alcalino.
10. Producen el endurecimiento del cuero.

Los taninos hidrolizables (también conocidos como Pirogálicos) generan en presencia de cloruro férrico una coloración que va de azul a negro. Por su parte, los taninos no hidrolizables (catecólicos) precipitan con el agua de bromo, y con el cloruro férrico producen coloración verde. Muchos de los taninos no hidrolizables polimerizan cuando se calientan, particularmente en presencia de iones hidronios, para formar sustancias rojas difíciles de

solubilizarse (flobafenos); polimerización de este tipo también toma lugar lentamente, bajo condiciones ordinarias, catalizada por la luz. Este fenómeno puede ser responsable de que algunas tinturas y extractos fluidos de uso farmacéutico, después de largo tiempo de preparados y envasados, depositan un material insoluble en el fondo del recipiente.

Se ha demostrado que los taninos no precipitan todos los tipos de alcaloides en solución; por ejemplo, no tienen acción sobre la aconitina, berberina, apomorfina y betaínas. Con otros, solamente producen una ligera opalescencia: efedrina, cocaína, atropina, emetina e hidrastina.

IV. COMPLEJOS TANO-PROTEICOS

Los taninos se combinan con celulosa y pectinas. Cuando la molécula del tanino es muy grande y pierde el poder de combinarse firmemente con las proteínas, se hace insoluble. La formación de estos complejos tanino-proteína u otras combinaciones poliméricas envuelven tres tipos de enlaces:

- a) Puentes Hidrógeno entre el grupo fenólico de los taninos y un grupo receptor (NH , CO , COOH) de la proteína u otro polímero;
- b) Enlaces iónicos entre grupos aniónicos de los taninos (grupos fenólicos o carboxílicos ionizados) y grupos catiónicos de las proteínas (por ejemplo el grupo amino de la lisina), y
- c) Enlaces covalentes formados por la reacción entre quinonas (que forman parte de la estructura del tanino o producidas por oxidación) y algún grupo reactivo de la proteína u otro polímero. Estos enlaces son muy importantes ya que imparten gran estabilidad al complejo proteína-tanino.

La molécula tanoide debe ofrecer suficientes grupos fenólicos para formar enlaces con una cadena simple proteica o con dos o más cadenas proteicas, de manera que el complejo a formar sea lo suficientemente estable. Por otra parte, el tanino no debe tener una molécula demasiado larga, porque de lo contrario no

estará en condiciones de orientarse a sí mismo lo suficientemente cerca de la proteína para que se formen enlaces estables. Se consideran que los complejos proteína-tanino más estables son aquellos formados por moléculas de tanino que tienen peso molecular entre 500 y 2.000. Teóricamente, compuestos que están en este rango de peso molecular son más pequeños que los coloides; sin embargo, la presencia de numerosos grupos OH en los taninos conduce a la formación de agregados de moléculas con puentes de hidrógeno, con un tamaño muy cercano al tamaño coloidal. Las moléculas individuales de taninos se disgregan en presencia de proteínas para formar complejos más estables; la formación de tales agregados parece explicar el por qué es difícil fraccionar los componentes individuales de los extractos tánicos.

V. CLASIFICACION

De acuerdo a su estructura molecular los taninos se diferencian en dos tipos: hidrolizables y condensados. Los primeros son ésteres de ácidos aromáticos carboxílicos, los cuales por hidrólisis ácida o enzimática producen un azúcar y un residuo fenólico de ácido gálico o su dímero, el ácido elágico.

Los taninos condensados no son ésteres, sino unidades de estructura flavonoide polimerizadas. Los más importantes son las catequinas (flavan 3-ol), las leucoantocianidinas (flavan-3,4-diol) y el producto de su copolimerización, los biflavanos.

A. TANINOS HIDROLIZABLES

Los taninos hidrolizables parecen ser los de mayor distribución en el Reino Vegetal. Generalmente constituyen mezclas complejas que contienen diferentes ácidos fenólicos esterificados en diferentes posiciones. El llamado ácido tánico comercial es una mezcla de ácido gálico libre y varios estéres glucosídicos de este ácido. El azúcar presente es generalmente la glucosa, aunque en algunos casos se han identificado polisacáridos.

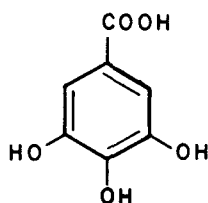
Los taninos hidrolizables son generalmente amorfos, higroscópicos, de color amarillo pardo, se disuelven en agua (especialmente caliente) para formar soluciones coloidales.

A mayor estado de pureza son menos solubles en agua y más fácilmente se pueden obtener en forma cristalina. También son solubles en solventes orgánicos polares, pero no así en solventes no polares. De sus soluciones acuosas pueden ser precipitados por ácidos minerales o sales. Las hidrólisis ácida, básica o enzimática son viables. La hidrólisis parcial a menudo ocurre espontáneamente durante el proceso de extracción y purificación.

Este grupo generalmente se divide en: *galotaninos* que por hidrólisis producen ácidos gálicos como porción fenólica de la molécula, y los *elagitaninos*, los cuales bajo las mismas condiciones, además de ácido gálico generan uno o más de sus derivados, siendo el más importante el ácido elágico.

1. GALOTANINOS:

Los galotaninos son ésteres de la glucosa o un poliascárido, con el ácido gálico (3,4,5-tri-



(A)

Fig. 17-1
(A) Ácido gálico.
(B) Ácido m-digálico.

hidroxibenzoico) o el ácido m-digálico. (Fig. 17-1).

Algunos de los taninos más característicos que producen por hidrólisis ácido gálico son: galotaninos de la Nuez de agallas; hamamelitaninos extraídos del Hamamelis y cafetanino, producido por hidrólisis del ácido cafeico (3,4-dihidroxicinámico).

2. ELAGITANINOS:

Por hidrólisis ácida producen además del ácido gálico, algunos de sus derivados. Estas moléculas no están necesariamente combinadas directamente a la glucosa en el tanino original sino que se forman después de la hidrólisis de los precursores por la ruptura y la reformación de los enlaces lactónicos.

Del Dividivi (*Caesalpineae corearea*, Fam. Leguminosae), se extrae el ácido chebulágico, que por hidrólisis produce ácido gálico, ácido elágico, ácido chebúlico y glucosa. (Fig. 17-2).

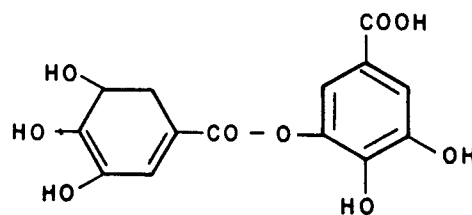
B. TANINOS CONDENSADOS

Debido a su gran dispersión en el Reino Vegetal, se ha tomado como característica de este grupo la propiedad de producir antocianidinas y catequinas cuando se calientan en medio ácido diluido.

Las proteínas de los taninos condensados dependen de la naturaleza y de la manera como se enlazan las unidades moleculares, pero sobre todo, del peso molecular. Taninos condensados o flobataninos se encuentran presentes en las cortezas de quina, de pinos y coníferas, cedros, quebrachos, té, etc.

1. CATEQUINAS (Flavan-3-oles):

Las catequinas generalmente no existen como glicósidos en la naturaleza. Los miembros más comunes de este grupo difieren solo en el



(B)

número de hidroxilos en el anillo B, los cuales nunca están metilados. El término catequina se refiere específicamente al flavan-3-ol, el cual tiene dos hidroxilos en el anillo lateral. Todas estas sustancias tienen dos átomos de carbono asimétricos (C_2 y C_3) y por consiguiente existen cuatro isómeros ópticos. (Fig. 17-3).

La configuración en el C_2 parece ser que es la misma en todos los compuestos de origen natural. El anillo central heterocíclico, siendo saturado, no es planar. El átomo de oxígeno en C_4 está en el plano del anillo A, mientras que C_2 y C_3 están por encima o por debajo de éste. Existe un puente de hidrógeno entre el OH en C_3 y el oxígeno heterocíclico tanto en la (+)-catequina como en la (—)-epicatequina. (Fig. 17-4).

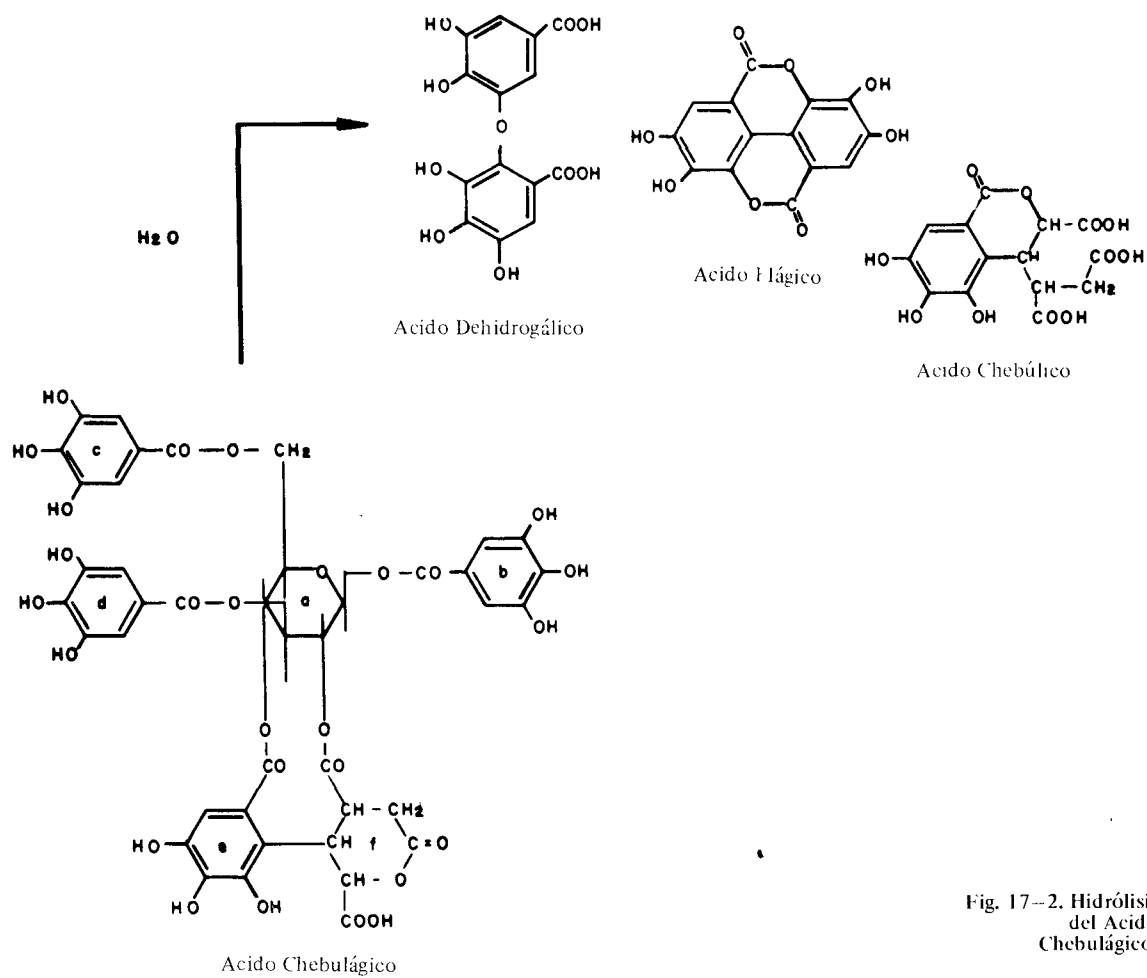
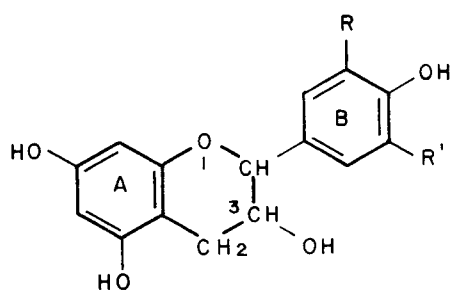


Fig. 17-2. Hidrólisis del Acido Chebulógico.



$R = \text{OH}, R' = \text{H}$; CATIQUINA

$R = R' = \text{OH}$; GALOCATIQUINA

Fig. 17-3. Taninos condensados: Flavan-3-oles.

Es de primordial importancia, cuando se desea examinar las catequinas presentes en los extractos naturales, evitar la hidrólisis ácida.

2. LEUCOANTOCIANIDAS

(Flavan 3,4 dioles):

Este término, así como también el de *leucoantocianina*, se ha utilizado indistintamente para denominar aquellos productos naturales que por hidrólisis ácida en caliente generan antocianidinas (Fig. 17-5).

La principal diferencia entre esta clase de compuestos y las catequinas reside en que cuando se calientan con soluciones ácidas, las últimas originan productos insolubles de color amarillo oscuro, de alto peso molecular, mientras que los flavan-3,4-dioles producen además de estos flobafenos, algunas antocianidinas.

3. BIFLAVANOS:

Estos son dímeros en los cuales la molécula de un flavan-3-ol está unida a un flavan-3,4-diol (generalmente leucocianidina o leucodelfinidina). (Fig. 17-6).

Algunos los denominan *protoantocianidinas*, considerándose como intermediarios en la formación de taninos condensados. Los biflavanos con un peso molecular por encima de 500, exhiben ciertas propiedades de los taninos, como por ejemplo, el poder astringente.

VI. BIOSINTESIS

A. TANINOS HIDROLIZABLES

Los mecanismos acerca de la formación de la unidad fenólica todavía son discutidos. La biosíntesis del ácido gálico ha sido explicada por algunos autores a través de la desaminación de la tirosina, la beta-oxidación de la cadena lateral y la hidroxilación del anillo. De esta manera también se formaría el ácido protocatéquico por degradación de la fenilalanina y la hidroxilación del ácido p-hidroxibenzoico. (Fig. 12-5).

También se ha demostrado experimentalmente, en hongos, que el ácido gálico puede

formarse a partir del ácido 5-dehidroshikímico, el cual, por pequeñas alteraciones produce compuestos aromáticos. (Fig. 17-7).

El ácido elágico se origina por la acción de polifenoloxidasas sobre estéres del ácido gálico. De esta manera también se forman las uniones bifenilos del ácido chebulágico.

B. TANINOS CONDENSADOS

Se originan de la polimerización oxidativa de las catequinas y los flavan-3,4 dioles, los cuales son difenilpropanoides. Las catequinas provienen (igual que flavonoles y antocianidinas) de la condensación de tres unidades de acetato con un monofenilpropanoide.

Los anillos A y B de muchas catequinas se forman a partir de acetato y de ácido shikímico, respectivamente. Los azúcares se incorporan proporcionalmente, más lentamente. (Fig. 17-8).

También se ha sugerido que la primera condensación entre los flavandioles, se realiza entre la posición 4 de uno y la posición 8 del contiguo. De esta manera el dímero resultante conserva la estructura del flavan-3,4-diol, siendo capaz de condensaciones posteriores similares.

VII. ACTIVIDAD TERAPEUTICA

El tanino, siendo débilmente ácido, actúa tanto por el estado coloidal de sus partículas como por sus características estructurales. Los ésteres acetil alcohólicos de los taninos forman polvos insípidos, insolubles en medio neutro o ácido pero solubles en medio alcalino diluido, por lo que precipitan proteínas en el intestino y sirven para combatir la diarrea.

El ácido tánico se utiliza como hemostático y astringente en el tratamiento de quemaduras. Este uso se basa en la habilidad para precipitar las proteínas muertas de la piel para formar costras. Combinada así, la proteína no se hace disponible como nutriente de bacterias y la escama proporciona una cubierta protectora que proviene la contaminación externa y la pérdida de serum. Utilizando flobatánico en vez de ácido tánico se evita la toxicidad de éste, con la ventaja de lograr el mismo efecto sobre las quemaduras.

La Nuez de agalla, altamente astringente

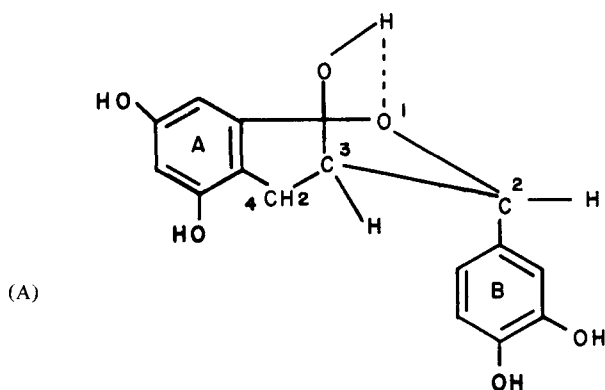
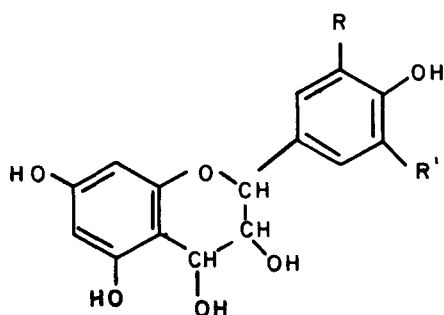
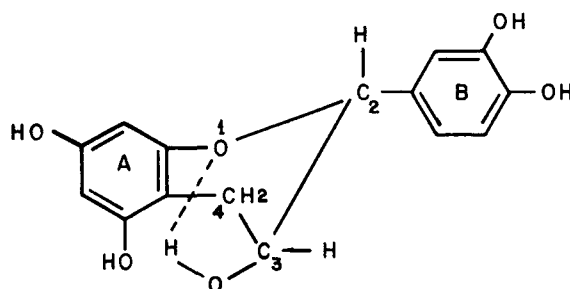


Fig. 17-4. (A): (+)-catequina.
(B): (-)-epicatequina.

(B)



$R = R' = H$: Leucopelargonidina
 $R = OH, R' = H$: Leucocianidina
 $R = R' = OH$: Leucodelphinidina.

Fig. 17-5. Leucoantocianidinas.

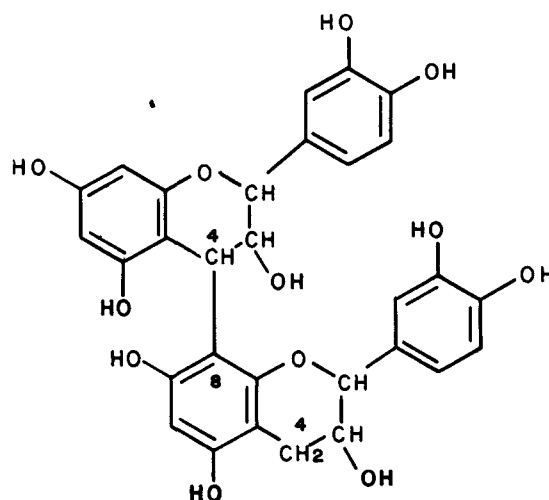


Fig. 17-6. Estructura de un biflavano o protoantocianidina.

por la concentración de taninos, es un exudado que se obtiene del encapsulamiento de los huevos de ciertos insectos que han sido depositados en la corteza del cedro.

PROBLEMAS:

1. ¿Cuál es la relación biogenética entre los glicósidos flavonólicos y los taninos catecólicos?
2. Explique la formación de "puentes de hidrógeno" en los taninos.
3. Esquematice estructuralmente la condensación de los flavandioles para originar taninos condensados.
4. Indique cómo puede obtener ácido gálico a partir del ácido tánico.
5. El test de hemólisis para detectar saponinas esteroidales fracasa en presencia de taninos. ¿Por qué?

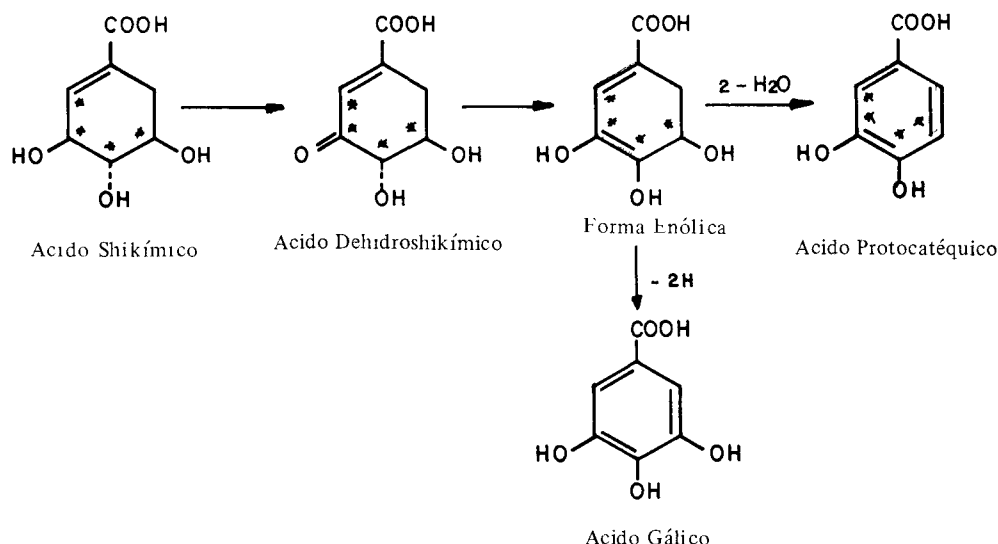


Fig. 17-7. Génesis de los ácidos gálico y protocatéquico, a partir del ácido shikímico.

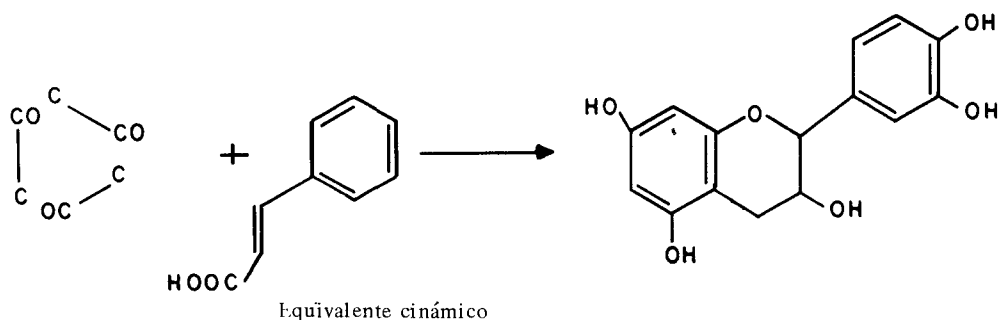


Fig. 17-8. Biosíntesis de la catequina.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. DEAN, F. M. Catechins and leucoanthocyanidins. En *Naturally occurring oxygen ring compounds*. Butterworths. Londres, 1973.
2. JURD, L. The hidrolizable tannins. En W. E. HILLIS (Ed.) *Wood Extractives*. Academic Press, N. Y., 1962.
3. HASLAM, E. *Chemistry of Vegetable Tannins*. Academic Press, N. Y., 1966.
4. HATWAY, D. E. The Condensed Tannins. En W. E. HILLIS (Ed.) *Wood Extractives*. Academic Press, N. Y., 1962.
5. HAWORTH, R. D. Recent work on gallotannins. En W. D. OLLIS, *Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds*. Pergamon Press. N. Y., 1961.
6. HERGERT, H. L. Economic Importance of Flavonoid compounds: Wood and Bark. En T. A. GEISSMAN (Ed.) *The Chemistry of Flavonoid Compounds*. The McMillan Co., N. Y., 1962.
7. KITO, M. Theanine a precursor of the phloroglucinol nucleus of the catechins in the tea plants. *Phytochemistry*: 7: 599-603 (1968).
8. LOWRY, J. B. The distribution and potential taxonomic value of alkylated ellagic acids. *Phytochemistry*. 7: 1803-13 (1968).
9. SCHMIDT, O. T. Tannin from Algarobilla. En N. D. OLLIS (Ed.) *Recent development in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds*. Pergamon Press, N. Y., 1961.
10. SWAIN, T. The Tannins. En J. Bonner, *Plant Biochemistry*. Academic Press, N. Y., 1965.

CAPITULO 18

ANTIBIOTICOS

I. LOS DIVERSOS AGENTES BIODINAMICOS DE ORIGEN MICROBIANO

Las sustancias de origen microbiano constituyen la mayor cantidad de productos naturales utilizados en la moderna práctica médica. Las ventajas y características del sistema microbiano para producir agentes biológicos activos, se aplican diariamente. La gran variedad de agentes biodinámicos que se hallan en el mercado es la resultante del constante esfuerzo en la investigación microbiológica, caracterizada por:

1. La facilidad de preparar los cultivos y de preservarlos.
2. La rápida multiplicación de las cepas.
3. Las condiciones de fermentación y las mutaciones pueden conducir a nuevos productos.
4. La tecnología es fácil de obtener y de aplicar.

Desde cuando se observó que la hidroxilación de esteroides mediante microorganismos es tan relativamente fácil, las transformaciones microbianas tomaron gran interés académico. Desde entonces muchas moléculas complejas aparte de antibióticos, tales como esteroides, alcaloides y terpenoides, se han modificado microbiológicamente. Glucocorticoides producidos por estos métodos constituyen una importante rama de la industria farmacéutica. Enzimas microbiológicas tales como estrepto-

quinasas, amilasas, celulasas, diastasas y proteinasas se utilizan en clínica.

Microorganismos se han analizado extensamente como productores de agentes antineoplásicos. La dactinomicina (Fig. 18-1) fue el primer antibiótico que mostró tener actividad contra bacterias gram positivas, sobre tumores de ratas y con efectos clínicos en cánceres humanos. Ya que los agentes anticancerígenos pueden inhibir la multiplicación celular por interferencia con el metabolismo del ácido nucleico, no es sorprendente que muchos productos naturales utilizados sean derivados de la purina o de la pirimidina. Una observación interesante fue el que el agente antineoplásico denominado la 8-azaguanina (Fig. 18-2) se obtuvo primero sintéticamente y más tarde reportado como antibiótico derivado del género *Streptomyces*. En este compuesto, la modificación del anillo imidazol bastó para hacerlo funcionar como un antimetabolito.

El ácido giberélico (Ver Cap. 16) se aisló de los granos enfermos, de arroz producido por plantas que crecían muy alto y que luego morían. Este tóxico, útil como factor de crecimiento, se ha reportado como influyente sobre el metabolismo de los insectos, afectando la resistencia a tumores y a la multiplicación del *Micobacterium* de la tuberculosis.

La morfina y la codeína pueden ser hidroxiladas en la posición C₁₄ por medio de un basidiomiceto, para sintetizar agentes analgésicos más activos.

Los anticoagulantes cumarínicos se desarrollaron como consecuencia de la investigación del factor hemorrágico producido por el heno

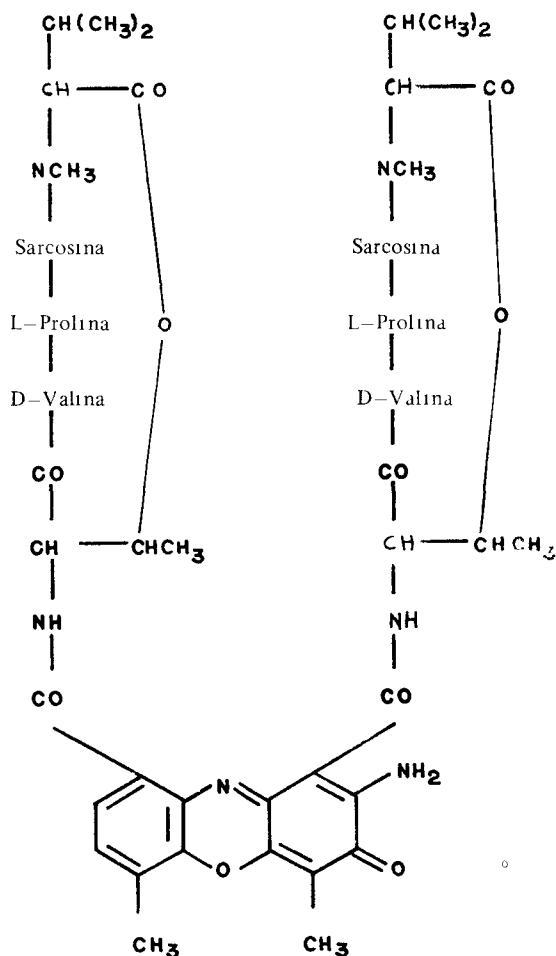


Fig. 18-1. Actinomicina.

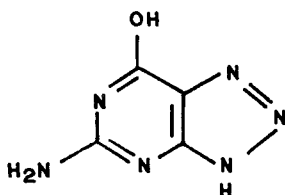


Fig. 18-2. 8- Azaguanina

fermentado. La producción de este factor se atribuye a la transformación microbiológica del ácido o-cumárico.

II. CONCEPTOS GENERALES

1 ESPECTRO ANTIBACTERIANO:

Es la amplitud de actividad de una sustancia frente a determinado microorganismo. Cuando el espectro es amplio, se trata de un.

agente capaz de inhibir gran variedad de microorganismos, incluyendo bacterias Gram + y Gram —, virus y rickettsias.

2 POTENCIA

Es la actividad por miligramo, de un agente quimioterápico. Se expresa según la mínima concentración en la cual es capaz de inhibir la multiplicación de un tipo de microorganismo susceptible a su acción.

3 ACTIVIDAD BACTERIOSTATICA:

Es la capacidad de una sustancia para inhibir la multiplicación de los microorganismos.

4 ACTIVIDAD BACTERICIDA:

Significa un efecto realmente mortal. Las sustancias antibacterianas que trastornan la síntesis o la función de la pared de la célula microbiana suelen ser bactericidas. Los compuestos bactericidas siempre son bacteriostáticos.

5 CONCENTRACION SANGUINEA:

En una situación determinada, las concentraciones sanguíneas suelen predecirse conociendo la dosis de antibiótico y el peso del paciente. Las determinaciones de concentraciones sanguíneas solo tienen importancia si algún proceso, tal como insuficiencia renal, hace imposible predecir los valores en la sangre basándose en la dosis administrada.

6 SINERGIA Y ANTAGONISMO:

Se refieren a la magnitud de la actividad bactericida cuando se utilizan combinaciones quimioterápicas. Si dos antibióticos ejercen una mayor actividad bactericida cuando se administran juntos que cuando aisladamente, se dice que existe el fenómeno de *sinergismo antibiótico*. Aunque sus actividades bacteriostáticas sean aditivas, si un antibiótico bacteriostático interfiere con el efecto letal de un antibiótico bactericida, el fenómeno se conoce como *antagonismo antibiótico*.

III. SIGNIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS

Los antibióticos son metabolitos secundarios, capaces de inhibir a bajas concentraciones el crecimiento de organismos microbianos y aún de destruirlos, a través de un mecanismo antimetabólico.

Los antibióticos en la medicina moderna son tan conocidos, que cualquier lego en la materia ha oído hablar y ha utilizado la penicilina, por lo menos. Lo que frecuentemente no se aprecia es que el uso de tales antibióticos son la culminación de esfuerzos en numerosas disciplinas científicas y de una ardua y larga secuencia de investigaciones que parten desde la observación inicial del microorganismo hasta la aceptación clínica del producto.

El conocimiento de los mohos como sustancias curativas ya era un hecho para los chinos unos 2 000 años a. de J.C.; sin embargo, fue en 1877 cuando Pasteur observó que los cultivos del bacilo del ántrax podrían ser destruidos por microorganismos que los contaminaban. En 1928 Fleming notó que el hongo *Penicillium* producía la lisis de las bacterias cuyos cultivos contaminaba. Fue a partir de 1941, cuando muchas compañías farmacéuticas se dieron a la tarea de producir la penicilina a partir de los extractos de *Penicillium notatum* y del *P. chrysogenum*, de los Ascomycetos. Originalmente, el antibiótico era simplemente el filtrado del cultivo nutriente donde se hacía crecer el hongo, pero gradualmente se desarrollaron técnicas para extraer la sustancia activa con solventes orgánicos y a partir de éstos, precipitarla adecuadamente. Esta penicilina purificada mostró ser miles de veces más potente que aquella descubierta por Fleming.

Hasta ahora se han descrito más de mil antibióticos, cuya mayoría, por razones diversas, no han competido en el mercado con los antibióticos tradicionales conocidos por el gremio médico-farmacéutico. Ni la penicilina ni cualquier otro antibiótico es un "curallotodo"; su acción es primariamente antibacteriana y no es efectiva contra las toxinas presentes en el organismo. Los antibióticos son letales para ciertos tipos de bacterias pero inofensivos para otras; por ejemplo, la penicilina puede curar infecciones estreptocócicas y neumocóci-

cas, pero fracasa contra la poliomiелitis, la tuberculosis, el paludismo, etc.

IV. CLASIFICACION

La clasificación de antibióticos puede enfocarse desde dos ángulos: a) según su origen taxonómico: antibióticos de origen microbiano y antibióticos obtenidos de plantas superiores, y b) de acuerdo al origen biogénico.

A. CLASIFICACION TAXONOMICA

El origen de los antibióticos producidos por bacterias y hongos está referido en la Tabla 18-1.

ANTIBIOTICOS DE PLANTAS SUPERIORES

Muchos constituyentes de plantas superiores están presentes en los tejidos vegetales como precursores inactivos; pero una vez dañados o heridos éstos las enzimas liberadas los convierten en antibióticos activos.

La alligina del ajo (*Allium sativum*, Fam. Liliaceae) proviene debido a la acción de la allinasa sobre la alliína. (Ver Cap. 16). Los aceites de mostaza provenientes de las familias Cruciferae, Resedaceae y Tropaeolaceae se forman a partir de glicósidos debido a la acción de dos enzimas, una para clivar el azúcar y la otra para remover el bisulfato.

Las saponinas poseen marcada actividad antibiótica. Las del tipo esteroideal en la raíz de la zarzaparrilla, tienen actividad contra hongos y bacterias, aunque de poca importancia terapéutica, ya que es inhibida por el serum, debido a la formación de complejos con el colesterol.

Alcaloides esteroidales (p. ej.: solanina y tomatina) son altamente activos contra hongos. Esto se explica por la formación de complejos entre estos alcaloides y los esteroides de la membrana fungal, lo cual daña los procesos vitales del hongo.

La ciclamina, extraída del *Cyclamen europeum*, Fam. Primulaceae, es además de antibiótico, un agente citostático, aunque de alta toxicidad.

TABLA 18-1

ANTIBIOTICOS DE ORIGEN MICROBIANO	
MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO
1. BACTERIAS	
<i>Bacillus brevis</i>	Gramicidina Tirotricina
<i>B. Licheniformis</i>	Bacitracina
<i>B. Polymyxa</i>	Polimixina B Colistina
2. ACTINOMICETALES	
<i>Streptomyces</i> sp.	
<i>S. venezuelae</i>	Cloramfenicol
<i>S. griseus</i>	Estreptomycinina
<i>S. erythreus</i>	Eritromicina
<i>S. floridae</i>	Viomicina
<i>S. orientalis</i>	Vancomicina
<i>S. verticillus</i>	Bleomicina
<i>S. aureofaciens</i>	Clorotetraciclina
<i>S. rimosus</i>	Oxitetraciclina
<i>S. agrillaceus</i>	Mithramicina
<i>S. caespitosus</i>	Mitomicina C
<i>S. antibioticus</i>	Oleandomicina
<i>S. nodosus</i>	Anfotericina B
<i>S. noursei</i>	Nystatina
<i>S. mediterranei</i>	Rifamicina B
<i>S. niveus</i> , <i>S. sphaeroides</i>	Novobiocina
<i>S. fradiae</i>	Neomicina
<i>S. rimosus</i> var. <i>paromomycinus</i>	Paromomicina
<i>S. kanamyceticus</i>	Kanamicina
<i>S. spectabilis</i> <i>S. flavopersicus</i>	Espectinomycinina
3. HONGOS	
<i>Penicillium notatum</i>	{ Penicilinas
<i>P. chrysogenum</i>	
<i>P. rubrum</i>	{ Xanthocilina
<i>P. griseofulvum</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Rubrattoxina B.
<i>Cephalosporium brotzu</i>	Griseofulvina
<i>Fusidium</i> sp.	Fumagilina
	Cefalosporina C.
	Acido fusídico

Las raíces de la espinaca (*Spinacia olearacea*, Fam. Chenopodiaceae) contiene saponinas monodesmosídicas (con una cadena de azúcar), las espinasaponinas A y B. Sus agliconas

hederagenina y ácido oleanólico, exhiben actividad antibiótica.

Otros tipos de antibióticos, son glicósidos con agliconas portadoras de una función lac-

tona, p. ej., los tulipósidos A y B del tulipán (gen *Tulipa*, Fam Liliaceae), son sustancias fungistáticas. Posiblemente su actividad se deba a las lactonas α , β instauradas, ya que presentan una actividad similar a los 1-acil-glicósidos, que siendo ricos en energía, pueden actuar acilando compuestos celulares.

Los líquenes tienen propiedad fungicida y bacteriostática, mayormente debido a la presencia del ácido úsnico.

Las cetonas humulenos y lupulenos están presentes en el Lúpulo.

Otros antibióticos derivados de plantas superiores se citan en la Tabla 18-2.

TABLA 18-2

ANTIBIOTICOS OBTENIDOS DE PLANTAS SUPERIORES		
Nombre del antibiótico	Especie botánica	USO
Allicina	<i>Allium sativum</i>	Hongos Bacterias amplio espectro
Anemonina	<i>Anemona pulsatilla</i>	Bacterias amplio espectro
Allamandina	<i>Allamanda violaceae</i>	Protozoarios
Acido chalmúgrico	<i>Taraktogenos kurzu</i>	Lepra
Acido hidnocárpico	<i>Hidnocarpus sp</i>	Lepra
Acido parasórbico	<i>Sorbus aucuparia</i>	Bacterias Gram + y Gram -
Acido anacárdico	<i>Anacardium occidentale</i>	Bacterias Gram + y nematelmintos
Barbaloina	<i>Aloe barbadensis</i>	Bacilo tuberculosis
Barberina	<i>Hidrastris canadensis</i>	Bacterias amplio espectro Protozoarios
Bisabolol	<i>Populus tacamahaca</i>	Bacilo tuberculosis
Curcumina	<i>Curcuma sp</i>	Bacterias amplio espectro Hongos
Dicumarol	<i>Melilotus sp</i>	Bacterias amplio espectro
Faseolina	<i>Phaseolis vulgaris</i>	Hongos
Floretina	<i>Malus sp, Pyrus sp</i>	Bacterias Gram + y Gram -
Juglona	<i>Juglans nigra</i>	Dermatomicosis
Iapachol	<i>Labehuia avellanadae</i>	Bacterias Gram +
Pinosilvina	<i>Pinus silvestris</i>	Bacterias y Hongos
Plumericina	<i>Plumeria multiflora</i>	Hongos
Plumbagina	<i>Plumbago europeae</i>	Bacterias y Hongos
Podofilotoxina	<i>Podophyllum sp</i> <i>Juniperus sp</i>	Tumores
Rafanina	<i>Raphanus sativus</i>	Bacterias Gram + y Gram -
Rapina	<i>Brassica rapa</i>	Hongos
Rehina	<i>Rheun sp - Cassia reticulata</i>	Bacterias Gram -
Richocarpina	<i>Populus sp</i>	Hongos
Tuberosinas	<i>Solanum tuberosum</i>	Protozoarios
Tomatina	<i>Lycopersicum esculentum</i>	Bacterias Gram +
Whitiferina	<i>Whitania somnifera</i>	Bacterias amplio espectro — Virus

B. CLASIFICACION SEGUN EL ORIGEN BIOSINTETICO

- 1 *Derivados del metabolismo de Aminoácidos* Penicilinas, cefalosporinas, cloramfenicol, cicloserina, lincomicina y dactinomicina (actinomicina D)
- 2 *Derivados de Polipéptidos* polimixina B, bacitracina, bleomicina, gramicidina, tirotricina, gramicidina, vancomicina
- 3 *Derivados del metabolismo del Acetato* Anillos condensados tetraciclinas, Macrólidos eritromicina, oleandomicina, Polienos anfotericina B, nistatina, griseofulvina, Ansamycinas rifamicina, rifampina
- 4 *Derivados del metabolismo de carbohidratos* Aminoglucósidos estreptomycin, neomicina, espectinomycin, gentamicina y kanamicina, Nucleósidos puromicina
- 5 *Derivados isoprenoides* Sesquiterpenos roridina, verrucarina, Diterpenos giberilinas, Sesterterpenos ofiobolina; Triterpenos. esgosterol, ácido fusídico

V. MECANISMOS DE LA ACCION ANTIBIOTICA

- 1 Inhibición del metabolismo del ARN Es treptomycin, neomicina, kanamicina, griseofulvina y cloramfenicol
- 2 Inhibición en el metabolismo del ADN Novobiocina, griseofulvina y actinomicina
- 3 Inhibición de la biosíntesis de las proteínas Tetraciclinas, estreptomycin, neomicina, cloramfenicol, bacitracina, lincomicina
4. Inhibición de la síntesis de la pared celular: Penicilinas, novobiocina, cefalosporinas, bacitracina y vancomicina
- 5 Alteración de la función o de la permeabilidad de la membrana celular Polimixinas, nistatina, novobiocina, vancomicina y colomicina

VI. PRODUCCION INDUSTRIAL

La producción de antibióticos toma en cuenta los factores siguientes para obtener un efecto cualitativo y cuantitativo

- a) Fuentes nutritivas de Carbono y Nitrógeno
- b) Relación entre Carbono y Nitrógeno nutricional
- c) Composición mineral del medio
- d) Temperatura de incubación
- e) Control de pH en el inicio y durante el período fermentativo
- f) Velocidad y método de aireación
- g) Adición y tiempo de adición al medio nutritivo de sustancias de crecimiento o de precursores

Para el cultivo de microorganismos es necesario realizar la selección natural de cepas activas. Por la selección artificial (acción ultravioleta, rayos X y agentes químicos) se obtienen algunos mutantes interesantes en lo que concierne a la producción de antibióticos (en particular el *P. chrysogenum*)

La conservación de cepas debe hacerse en medio anhidro, para mantener inalterados los cultivos esporulados, liofilizados o micelios congelados. Para el cultivo propiamente dicho, se prepara el inóculo colocando el microorganismo productor en un medio apropiado (cultivo de superficie)

El líquido nutritivo debe contener sales minerales, glúcidos, proteínas, oligoelementos, y subproductos industriales como melazas

Después del desarrollo, el microorganismo se siembra en grandes recipientes de fermentación (cultivos de profundidad). Como se trata de organismos aerobios, los cultivos deben estar constantemente agitados y bien aireados. Se debe trabajar en medio estéril, evitando contaminaciones ambientales que interfieran la producción, a temperaturas constantes (24°/25°C para *Streptomyces* y *Penicillium*, 30° — 40°C para bacterias). El control de la esterilidad y pH debe hacerse constantemente

El resumen, la producción comercial arranca con el cultivo del moho para obtener un filtrado, al cual se le agrega un medio nutritivo que contiene lactosa de maíz o de soya. Después que ha crecido suficientemente el hongo, se procede a la extracción con solventes, a la filtración y a la precipitación. Más tarde se purifica, cristaliza y estandariza bajo condiciones asepticas. El mantenimiento de la esterilidad es lo más importante durante la fermentación

AISLAMIENTO DEL ANTIBIOTICO:

Las características químicas de los diferentes antibióticos y sus correspondientes metabolismos, determinan las técnicas manipulativas para su aislamiento de los medios nutritivos: precipitación, extracción con solventes inmiscibles y adsorción.

1. *Precipitación*: Es teóricamente, uno de los mejores métodos para obtener una sustancia a partir de grandes volúmenes de mezcla acuosa. Las diferencias de selectividad y la recuperación de los antibióticos precipitados son desventajas técnicas de este método.
2. *Extracción líquido-líquido*: Se realiza con un solvente orgánico inmiscible en agua. Es el procedimiento utilizado para la mayoría de estos compuestos, siendo sin embargo ineficiente porque los antibióticos son sustancias polares. La ventaja económica del método deriva de la fácil adaptación industrial.
3. *Adsorción*: Los antibióticos polares son usualmente recobrados del medio, por adsorción en un adsorbente adecuado. La mayor limitación es seleccionar los adsorbentes en vista a recobrar los antibióticos sin destruirlos. El uso de carbón de actividad controlada y la elución de los antibióticos con ácidos diluidos, es una típica técnica industrial.

PURIFICACION:

Una vez que el antibiótico ha sido recobrado del medio fermentativo, es sujeto a cromatografía, recristalización y otras técnicas de purificación.

Los metabolitos externos, tales como proteínas extrañas que pueden causar efectos indeseables, son excluidos durante la purificación. Empero, la separación de antibióticos estrechamente relacionados estructuralmente, no es factible totalmente.

VII. PRUEBAS DE CERTIFICACION

Todos los antibióticos para uso humano deben ser sometidos a la certificación. Los es-

tándares de pureza aceptados para los antibióticos y sus preparados son:

- a) Potencia.
- b) Esterilidad.
- c) Toxicidad.
- d) Claridad (si es líquido)
- f) Mezclas presentes en la preparación seca.

Los productos farmacopólicos a base de antibióticos, son sometidos a ensayos para determinar su potencia *in vitro*, ensayos biológicos, ensayos químicos y determinación del grado de contaminación microbiana.

a) DETERMINACION DE LA POTENCIA:

Es un ensayo microbiológico relativo, en el cual la respuesta de un microorganismo frente a la muestra se compara con la respuesta de este mismo microorganismo frente a un patrón de referencia, de composición y concentración conocidas.

Hay dos tipos de ensayos microbiológicos: el turbidimétrico o ensayo en tubo y el cilindro-placa o ensayo en placa. El primero está basado en la inhibición del crecimiento de un cultivo microbiano en una solución uniforme del antibiótico en un medio líquido.

El ensayo en placa se basa en la difusión del antibiótico colocado en un cilindro vertical, a través del agar solidificado en una placa de Petri, en una extensión tal que el crecimiento del microorganismo añadido es inhibido completamente en un área circular o "zona" alrededor del cilindro conteniendo la solución del antibiótico.

b) ENSAYOS BIOLOGICOS:

Se trata de ensayos efectuados en animales, con el fin de descubrir ciertas reacciones adversas que algunos antibióticos son capaces de ocasionar y que se deben generalmente a la presencia de sustancias contaminantes tales como:

1. *Pirógenos*: Estas son sustancias diferentes en su estructura íntima, pero similares fisiológicamente y que una vez inyectadas producen un aumento en la temperatura corporal. Los pirógenos pueden formarse durante la producción industrial.

2. *Sustancias vasodepresoras*: Grupo de sustancias heterogéneas que disminuyen la presión sanguínea, siendo la más potente la histamina.
3. *Toxinas microbianas*: Productos de degradación y, en general, sustancias tóxicas que puedan haber contaminado accidentalmente la muestra.

Se determinan por el ensayo de inocuidad.

c) ENSAYOS QUIMICOS:

Entre los relacionados con la estabilidad de la droga están pH, humedad y pérdida por desecación. La identificación de los antibióticos se logra por espectrofotometría y cromatografía en capa fina, punto de fusión, rotación específica, tiempo de desintegración, etc.

d) CONTAMINACION MICROBIANA:

Todos los antibióticos rotulados como "estériles" deben ser examinados para asegurarse de que estén libres de contaminación microbiana. Para los ensayos de esterilidad, se utilizan dos métodos diferentes: el de filtración por membrana y el directo. El primero consiste en solubilizar el antibiótico en un líquido y filtrar esta solución a través de una membrana retentiva de bacterias. En el método directo, la muestra se transfiere directamente a los medios de cultivo y éstos se incuban por 14 días.

VIII. USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIOTICOS

Las consecuencias que acarrea la administración indiscriminada de antibióticos son: 1) toxicidad directa, particularmente por el uso prolongado de ciertos agentes; p. ej., anemia aplásica debido al uso inapropiado del cloramfenicol, daños renales debido a antibióticos aminoglicosídicos y deterioro de la audición debido a la Kanamicina. 2) cambios en la flora normal del cuerpo humano, con enfermedades que provienen de la sobreinfección debido a la superproducción de organismos resistentes a las drogas. 3) desarrollo de la resistencia a los antibióticos en las poblaciones microbianas,

mediante la eliminación de microorganismos sensitivos y su reemplazo por microorganismos resistentes. 4) sensibilización general de la población: hipersensibilidad, anafilaxis, erupciones, fiebres, desórdenes sanguíneos, hepatitis colestática y daños en los tejidos conjuntivos.

IX. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIOTICOS

Todos los antibióticos pueden conllevar tóxicos o alérgicos y muchos pueden contribuir al desarrollo de sobreinfecciones. Los efectos adversos varían principalmente con la dosis, duración de la administración y el funcionamiento renal y hepático del paciente. Los efectos adversos algunas veces resultan de las interacciones entre el antibiótico y otras drogas.

Las reacciones que se pueden observar son:

- a) Reacciones alérgicas.
- b) Efectos de la administración oral, tales como náuseas, vómitos y diarrea, que dependen de la dosis y resultan de irritación local, superinfección o cambios en la flora intestinal.
- c) Daños renales, que dependen de las dosis suministradas.
- d) Superinfecciones: estomatitis, glositis, prurito anal y vulvovaginitis. Los frecuentes efectos adversos de antibióticos orales son generalmente atribuidos a superinfecciones por hongos, especialmente especies de *Candida*.
- e) El uso en mujeres embarazadas y en recién nacidos debe hacerse con especialísimo cuidado. Las tetraciclinas, aunque no se conoce que sean teratogénicas, pueden dañar el feto.

X. RESISTENCIA

La resistencia a los antibióticos obliga a revisar periódicamente las drogas de selección para las diversas infecciones. En la mayor parte de los casos las bacterias resistentes no destruyen al antibiótico, sino que más bien pueden vivir con él. Si el medicamento antibacteriano es un antimetabolito, la bacteria puede haber aprendido a sintetizar el factor de creci-

miento o puede haber desarrollado nuevas enzimas o nuevas vías metabólicas, o puede haber aprendido a no captar o fijar el antibiótico. La resistencia bacteriana suele basarse en cambios genéticos, ocurren mutaciones espontáneas y las células más resistentes tienen la ventaja selectiva para sobrevivir en presencia de una droga antibacteriana. Con varias generaciones sucesivas, la población bacteriana pasa a ser cada vez más resistente al agente terapéutico usado.

Mecanismos químicos de resistencia

- a) Destrucción del antibiótico por la acción de enzimas, como lo es la producción de penicilinasas por organismos resistentes a la penicilina.
- b) Disminución de la permeabilidad del microorganismo a la droga.
- c) Creciente formación del metabolito con el cual la droga compite por una enzima.
- d) Creciente síntesis de las enzimas inhibidas.
- e) Desarrollo de una vía metabólica alterna, descartando el paso inhibido de la reacción.

Resistencia cruzada

Las variantes microbianas relativamente resistentes a ciertas drogas también pueden ser resistentes a cualquier otra a la cual no han sido expuestas. Esto es conocido como *resistencia cruzada*. Dichas relaciones existen principalmente entre aquellos agentes que están muy relacionados químicamente, por ejemplo, todas las tetraciclinas, Eritromicina-Oleandomicina, Asperamicina, Estreptomicina, Dihidroestreptomicina, Polimixina, Colomicina, etc.

La aparición de la resistencia a la droga en infecciones pueden ser minimizadas de la siguiente forma:

- a) Manteniendo niveles suficientemente altos de la droga en los tejidos.
- b) Administrando simultáneamente dos drogas que no resulten con resistencia cruzada, cada una de las cuales retrasa la aparición de los mutantes resistentes a otras drogas.
- c) Evitando la exposición de microorganismos a drogas particularmente valiosas, a través de la restricción de su uso, especialmente en hospitales.

XI. CARACTERÍSTICAS INTRÍNECAS DE ANTIBIÓTICOS IMPORTANTES

A. PENICILINAS

La molécula de penicilina muestra un sistema cíclico patrón poco corriente, que es la estructura de la B-lactamiazolidina. Este anillo de cinco miembros aparece también en otros compuestos de origen natural, pero el anillo de cuatro miembros, B-lactama, es único, y su elucidación estructural tomó bastante tiempo.

A partir de un cultivo de *P. chrysogenum* se ha aislado el ácido 6-aminopenicilánico, el cual puede convertirse a penicilina mediante la acilación del grupo 6-amino. Mediante otros procedimientos de semisíntesis se ha logrado obtener penicilinas más estables y más activas.

Las penicilinas purificadas son sólidos de color blanco o ligeramente amarillentos, cristalinos, sin olor. Todas las penicilinas naturales son fuertemente dextrorrotatorias. La solubilidad y otras propiedades fisicoquímicas están afectadas por la naturaleza de la cadena lateral acilada y también por cationes utilizados para formar las sales del ácido. La principal causa de deterioración en las penicilinas es la hidrólisis. Algunas de las sales cristalinas son higroscópicas.

Agentes oxidantes inactivan las penicilinas, pero agentes reductores tienen poco efecto sobre ellas. La temperatura también las afecta y aunque las sales son estables a temperatura ambiente y no requieren refrigeración, el calor prolongado las inactiva.

Las penicilinasas comprenden dos tipos de enzimas: acilasa y B-lactamasa, ésta última produce la apertura del anillo lactónico y causa inactividad.

Las acilasas ocasionan la hidrólisis de la cadena lateral amídica. Ambas existen como antagonistas naturales de las penicilinas y cuando se presentan en cantidades significativas, se produce la resistencia al antibiótico. Debido a estas transformaciones indeseables, se investiga el desarrollo de penicilinas resistentes a la hidrólisis estomacal y a las penicilinasas y de penicilinas con actividades antibacteriales con espectro más amplio que el de la penicilina G,

la penicilina natural, donde la porción acil de la cadena amida consiste de un grupo bencil o de un grupo alquilo (Fig. 18-3).

B. POLIPEPTIDOS

La principal fuente de estos antibióticos, poderosos bactericidas, es el género *Bacillus*. Muchos tienen uso clínico bastante limitado por ocasionar reacciones secundarias indeseables, particularmente alteraciones renales.

Los antibióticos polipeptídicos son de tres tipos: neutros, ácidos y básicos. Los compuestos neutros tales como las *gramicidinas* poseen una estructura ciclopeptídica y no tienen grupos libres aminos o carboxilos. Se ha demostrado que la neutralidad se debe a la formulación de un grupo amino terminal y que las *gramicidinas* son más bien lineales en vez de cíclicas.

Los compuestos acídicos tienen un grupo carboxilo libre lo que indica que por lo menos parte de la estructura no es cíclica. Los antibióticos básicos tienen grupos aminos libres y tampoco son cíclicos, en parte.

C. TIROTRICINA

Generalmente obtenida de cultivos de *Bacillus brevis*, es una mezcla de polipéptidos, *gramicidinas* y *tirocidinas*. Las *gramicidinas* son más activas y pueden separarse y utilizarse en preparaciones tópicas.

D. BACITRACINA

Se obtienen de cultivos de *Bacillus subtilis*. La bacitracina es un polipéptido formado por varios aminoácidos que son: lisina, L-leucina, L-cistina, L-histina, L-fenilalanina, D-isoleucina, ácido glutámico y ácido aspártico. Todos estos constituyen las bacitracinas A, B y C, siendo la A la de mayor actividad (Fig. 18-4), la cual por deshidrogenación se inactiva. Es muy sensible sobre gérmenes gram positivos y se absorbe rápidamente por la vía sanguínea.

E. SULFATO DE B-POLIMIXINA

Se ha encontrado esta sustancia en el *Bacillus polymixa* y el *B. aerosporus*. Es útil con-

tra organismos gram negativos, en aplicaciones tópicas sobre heridas y quemaduras. Combinada con la bacitracina se utiliza frecuentemente contra organismos gram positivos. La *polimixina* es muy poco absorbida por el tracto gastrointestinal, por lo que su administración oral tiene valor en el tratamiento de infecciones intestinales causadas por *pseudomonas* o *shigella*.

F. ESTREPTOMICINAS

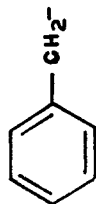
A partir de los actinomicetos y particularmente del género *Streptomyces* se han aislado antibióticos de estructura relacionada. Cuatro de ellos: kanamicina, neomicina, paromicina y gentamicina son de interés en tratamientos clínicos. Son poco absorbidos en el tracto gastrointestinal, utilizándose por ende en el tratamiento de infecciones locales en esa área. También, debido a su amplio espectro antimicrobiano, se han prescrito por vía parenteral para infecciones sistémicas, aunque ocasionan efectos secundarios indeseables tales como la otitis.

El *Streptomyces griseus* produce estreptomicina, hidroxiestreptomicina, mannisido estreptomicina (estreptomicina B) y cicloheximida. Ninguno de éstos ha obtenido significativo uso clínico sino la estreptomicina A, denominada simplemente Estreptomicina (Fig. 18-5). Tiene una acción específica en el ámbito intestinal pues no es absorbida. Por vía parenteral la absorción es muy rápida, siendo bastante tóxica sobre todo para el riñón y el hígado. Se le utiliza eficazmente contra gérmenes gram negativos por su mayor espectro que la penicilina. Los mejores resultados se han obtenido en la brucelosis, infecciones pulmonares y de las vías urinarias y en el tifus.

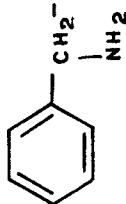
G. KANAMICINA

Obtenida del *Streptomyces kanamyceticus*, es activo contra la micobacteria, diversas bacterias intestinales y contra gérmenes patógenos resistentes a otros antibióticos. La kanamicina es básica y forma sales de ácidos a través de sus grupos aminos. Es acuoso soluble como base libre, pero en terapia se utiliza al estado de sulfato, contra infecciones del tracto intestinal. Las inyecciones intramusculares

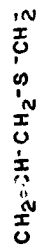
Nombre Genérico	Denominación Química
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{C} - \text{NH} - \text{CH} - \text{CH} - \text{S} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ 7 \quad \text{CO} \quad \text{N} \quad \text{CHCOOH} \end{array} $	
	Grupo R



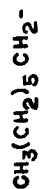
Bencilpenicilina



D- α Aminobencilpenicilina



Alilmercaptometilpenicilina



N-Heptilpenicilina

Fig. 18-3. Estructuras de penicilinas comunes.

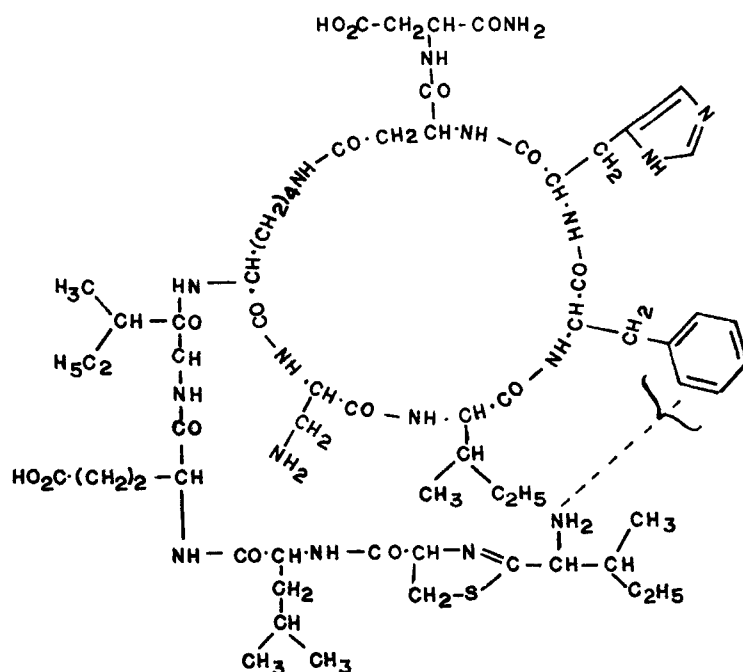


Fig. 18-4. Bacitracina A.

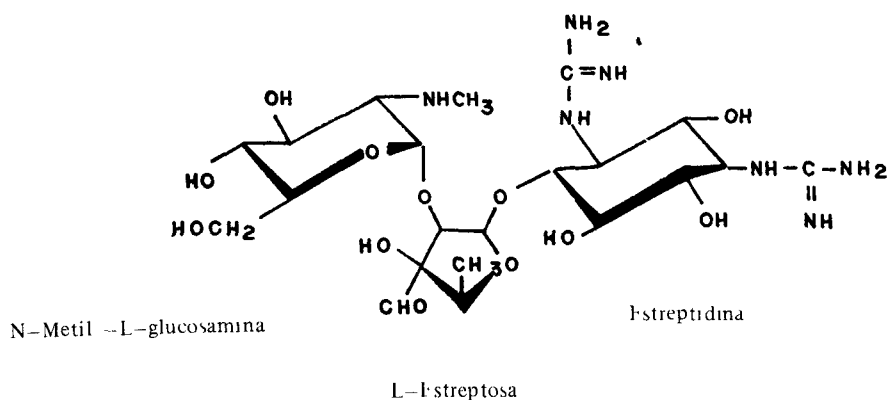


Fig. 18-5. Estreptomicina.

son muy dolorosas por lo que hay que aplicarlas con anestésico local.

H. NEOMICINA

Producida por el *Streptomyces fradiae*, es una mezcla de sustancias muy relacionadas conociéndose las neomicinas A, B y C. Las dos últimas son isómeros y por degradación condu-

cen a la neomicina A que es semejante en su estructura a la estreptidina. Es muy utilizada en infecciones gastrointestinales o dérmicas y también en cirugía abdominal para reducir complicaciones debido a infecciones de la flora bacteriana intestinal. Su acción bacteriostática es rápida frente a gérmenes gram positivos y gram negativos y su acción es muy semejante a la estreptomicina siendo eficaz contra

la salmonela, el colibacilo y las bacterias de la disentería.

I. TETRACICLINAS

Antibióticos de amplio espectro. La tetraciclina propiamente dicha, la oxitetraciclina, la clorotetraciclina, la metaciclina, etc., son obtenidas por fermentación a partir de especies de *Streptomyces* o por transformaciones químicas de sus productos. Químicamente son derivados del octahidronaftaceno, un hidrocarburo constituido de cuatro anillos fusionados (Fig. 18-6).

Son compuestos anfóteros que forman sales con ácidos y bases. A partir de las soluciones acuosas de sus sales pueden cristalizar, a menos que se establezcan mediante un exceso de ácido. Una propiedad interesante de ellas es la habilidad de sufrir epimerización en el C₄ cuando están en soluciones a un pH intermedio; estos isómeros se llaman las *epitetraciclinas*, cuyos espectros y propiedades químicas son similares aunque no idénticos.

La oxitetraciclina, obtenida del *Streptomyces rimosus*, está indicada contra gérmenes gram positivos resistentes a la penicilina, especialmente en infecciones producidas por el bacilo disenterico y los clostridios. Es relativamente inocua, excepto a grandes dosis, cuando produce náuseas, vómitos y pruritos. Se administra tanto por vía oral como por vía intramuscular.

La clorotetraciclina es elaborada por el *Streptomyces aureofaciens*. Administrada por vía oral o por vía parenteral, se utiliza como anti-protozoario, contra los bacilos tuberculosos, piocianicos, algunos hongos e infusorios.

J. CLORAMFENICOL

Se obtiene del *Streptomyces venezuelae*, organismo descubierto en Venezuela. Se presenta como un compuesto cristalino, blanco y muy estable, soluble en alcohol y solventes polares y poco solubles en agua (Fig. 18-7). Presenta un espectro mucho más amplio que la penicilina y la estreptomycin. La mayoría de las bacterias y cocos le son sensibles y su acción es más eficaz sobre las salmonelas, rickettsias, brucelosis, en infecciones de las vías urinarias, fiebre tifoidea, etc.

La toxicidad es muy pequeña y no provoca lesiones hepáticas aunque sí fenómenos secundarios tales como vómitos y prurito anal. Las vías musculares y venosas, aunque pueden ser utilizadas, no son convenientes con este antibiótico.

K. MACROLIDOS

Entre los diversos antibióticos aislados de los actinomicetos, los macrólidos son los más relacionados químicamente. Más de tres docenas de macrólidos se conocen, pero solo dos: eritromicina y oleandomicina, han sido bien aceptados. Tienen tres características químicas comunes: Un anillo lactónico que por su tamaño se le llama macrólido, un grupo cetónico y un aminoazúcar unido por enlaces glucosídicos. Generalmente el anillo lactónico tiene 12, 14 ó 16 átomos, parcialmente insaturados con un grupo olefínico conjugado con la función cetónica. Debido a la presencia del grupo dimetilamino en el azúcar, los macrólidos son bases cuyas sales son solubles en solventes polares.

1. ERITROMICINA:

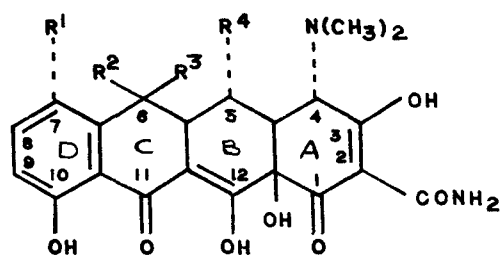
Aislada del *Streptomyces erythreus*, su actividad como bacteriostático es muy semejante a la penicilina, aunque como bactericida se requieren mayores concentraciones. Está indicada en infecciones por gérmenes gram positivos resistentes a otros antibióticos y sobre todo en el tratamiento de la amibiasis.

Igualmente, de los mismos cultivos del *S. erythreus*, se han aislado dos sustancias análogas que se han denominado Eritromicinas B y C.

2. OLEANDOMICINA:

Aislada del *Streptomyces antibioticus*, exhibe dos azúcares y un anillo lactónico complejo denominado olendólido. Este es un anillo de 14 átomos que porta un metilén epóxido exocíclico en C₈ (Fig. 18-8). Uno de los azúcares es la desosamina, el mismo amino azúcar que está presente en la eritromicina; el otro azúcar es la L-oleandrosa. Ambos se unen al olendólido mediante un enlace glicosídico.

Generalmente, en clínica se utiliza el fosfato



	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
Tetraciclina	H	OH	CH ₃	H
7- Clorotetraciclina	Cl	OH	CH ₃	H
6- Dimetil - 7 - clorotetraciclina	Cl	OH	H	H
5- Hidroxitetraciclina	H	OH	CH ₃	OH
6- Metileno - 5 - Hidroxitetraciclina	H	-	=CH ₂	OH
α - 6- Deoxi - 5 - hidroxitetraciclina	H	H	CH ₃	OH

Fig. 18-6. Tetraciclinas.

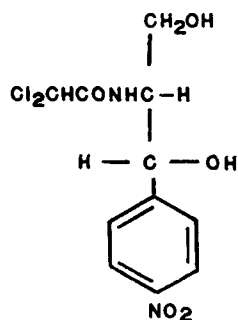


Fig. 18 7. Cloramfenicol.

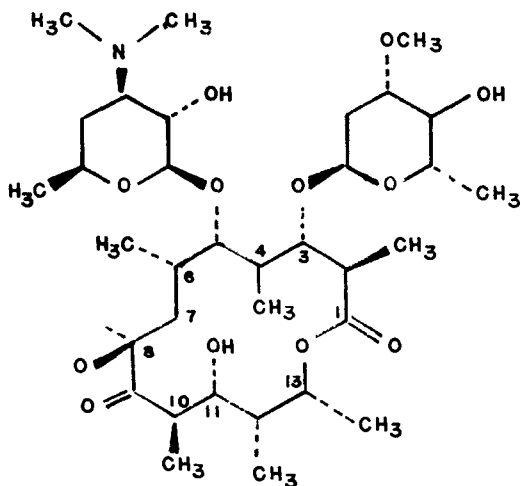


Fig. 18-8. Oleandomicina.

de oleandomicina que puede ser administrado por vía intravenosa, intramuscular y oral. Su principal acción es contra bacterias gram positivas e infecciones donde otros antibióticos fallan

L. NOVOBIOCINA

También denominado Estreptonivicina, este antibiótico deriva de especies del género *Streptomyces*, en especial *S. niveus* y *S. spheroides*

Es una sustancia sólida, débilmente amarilla, con actividad especial contra organismos gram-positivos, utilizada en infecciones resistentes a otros antibióticos y a las sulfas.

La molécula de novobiocina es un ejemplo de un metabolito secundario cuya estructura está formada de unidades provenientes de diferentes precursores. (Ver Cap. 10). El grupo OH enólico de la porción cumarínica se comporta muy ácido, capaz de formar las sales sódicas y cálcicas que se expenden en el comercio.

M. POLIENOS

Existen ciertos antibióticos que contienen un sistema poliénico conjugado que los caracteriza. Muestran actividad antimicótica, y el principal de ellos es la nistatina aislada del cultivo del *Streptomyces noursei*. Se ha utilizado en infecciones contra moniliasis, hongos y varias especies del hongo de la levadura que es el *Candida albicans*.

La molécula de nistatina posee un aglicón

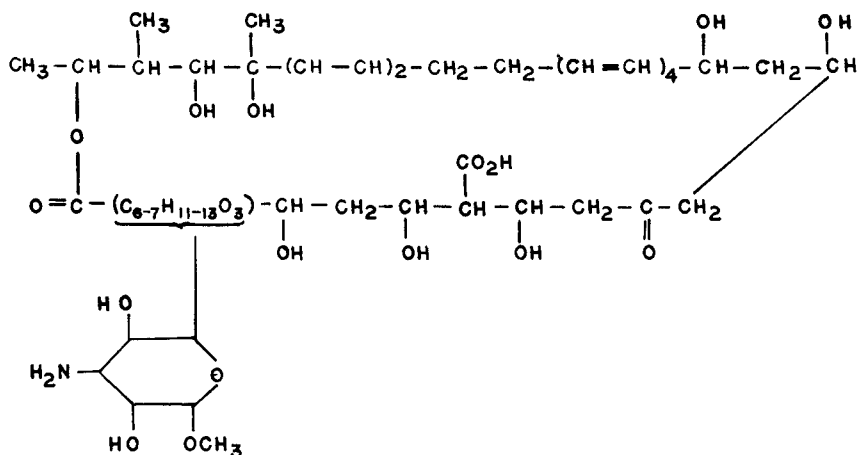


Fig. 18-9. Nistatina — A₁.

que se llama nistatinólido y su azúcar es la micosamida, que es la 3,6-dideoxi-3-amino-D-manosa. El enlace glicosídico se hace a través de uno de los hidroxilos cerca de la porción lactónica del aglicón (Fig. 18-9).

N. ANTIBIOTICOS ESTEROIDALES

(Ver Cap. 15)

XII. BIOGENESIS

No está bien conocida, ya que se restringe a algunas hipótesis. Los aminoácidos parecen ser los precursores de los antibióticos. Por el método de los átomos marcados se observó la incorporación rápida en la molécula penicilínica de la cisteína, valina y otras sustancias englobadas en la síntesis de proteínas celulares. Las grandes cadenas hidrocarbonadas de macrólidos provendrían, como en el caso de los ácidos grasos, de la adición de unidades acetato.

1. ESTREPTOMICINA:

Se supone deriva del metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es incorporada en las porciones estreptidina, estreptosa y N-metil-L-glucosamida. El grupo N-metil de esta última parte proviene del S-metil de la metionina (Fig. 18-10).

2. TETRACICLINAS:

La consideración de siete unidades de acetato contribuye a la formación de parte del anillo del naftaceno. El glutamato es el precursor del anillo A y de los grupos 2-carbonylo y 4-amino del núcleo. Los grupos metilos en N y en C₆ derivan de la metionina (Fig. 18-11).

3. CLORAMFENICOL:

Se ha propuesto la vía mostrada en la Fig. 18-12, donde la porción aromática de la molécula deriva del ácido Shikímico. El grupo carbonilo proviene de acetato y formato, mientras que el glicerol es precursor de la cadena lateral tricarbonada de la molécula.

XIII. APLICACION TERAPEUTICA (Ver Apéndice E)

PROBLEMAS:

1. ¿Cómo podría evitarse el abuso en el empleo de antibióticos en Terapéutica?
2. ¿Cuál sería la diagnosis para el tratamiento de la alergia penicilínica?
3. ¿Cuál es la interrelación entre antibióticos y sulfas?
4. ¿Cuáles son los antibióticos contraindicados en el embarazo y el recién nacido?
5. Documenté sobre las nuevas penicilinas resistentes a las penicilinasas: (Meticilina, Cloxacilina, Flucloxacilina y Adicilina).

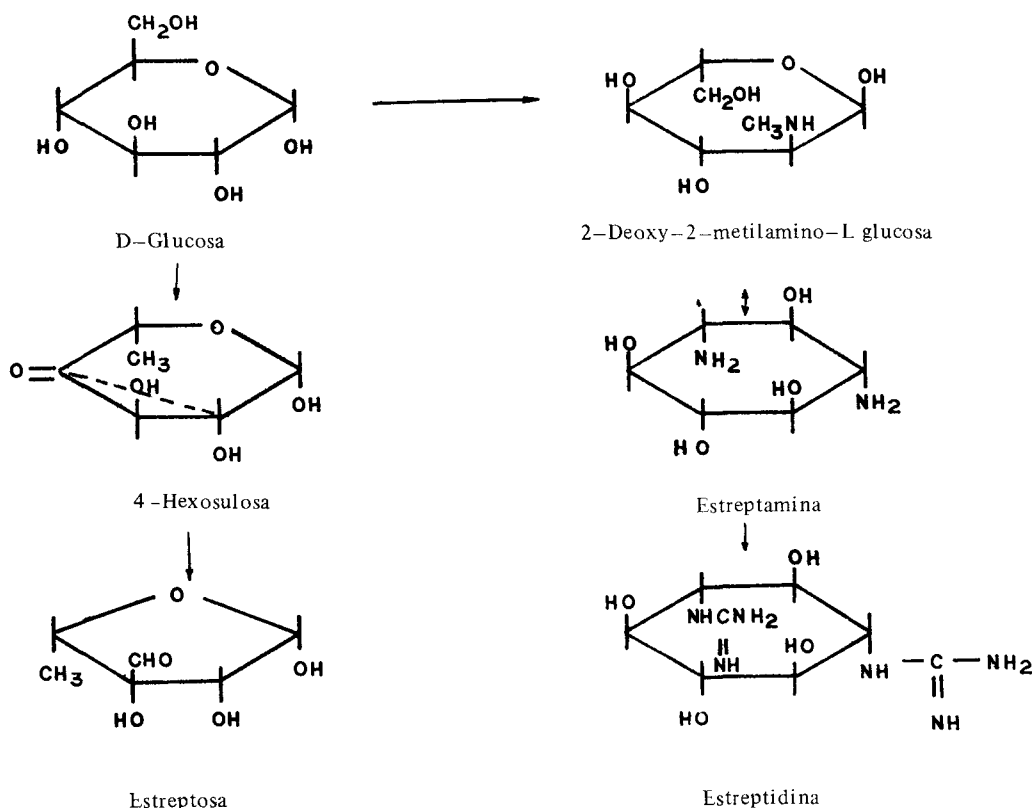


Fig. 18-10. Biosíntesis de las fracciones estreptidina y estreptosa de la estreptomina.

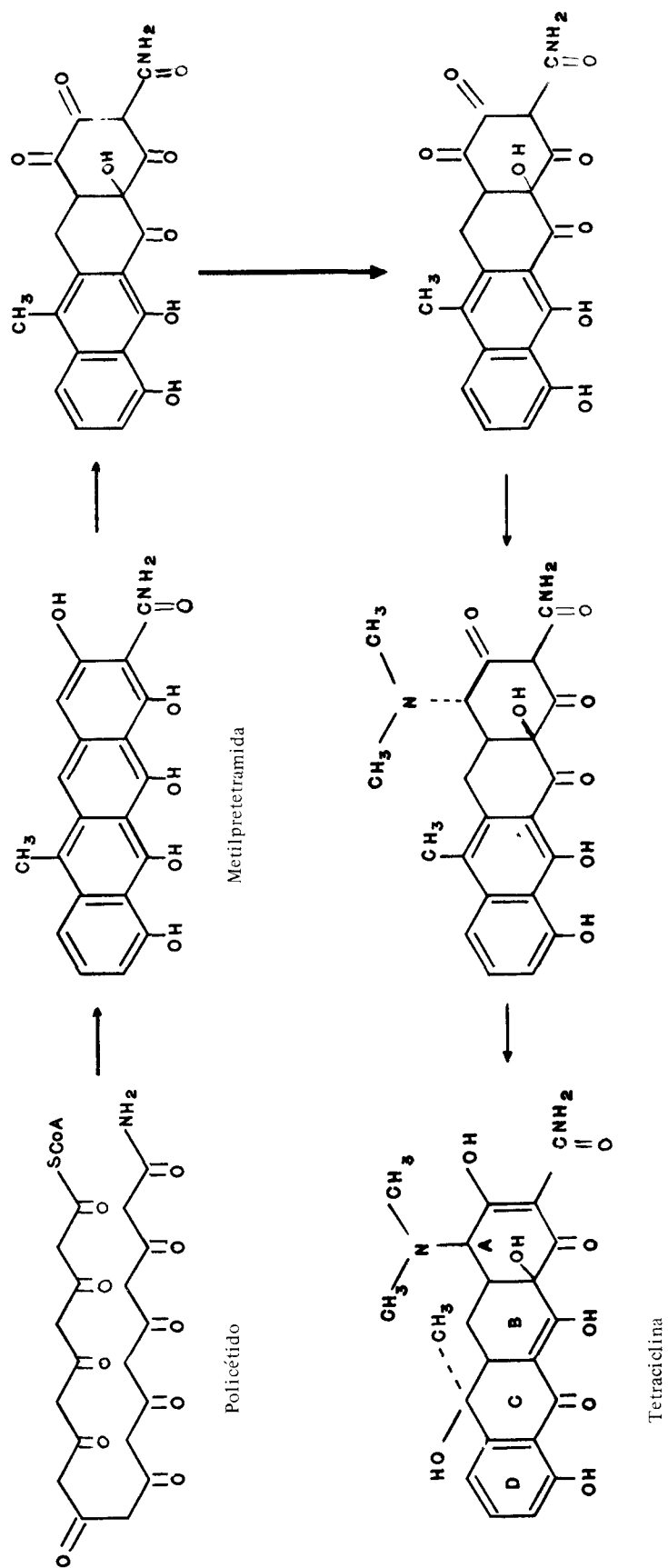


Fig. 18-11. Biosíntesis de las tetraciclinas.

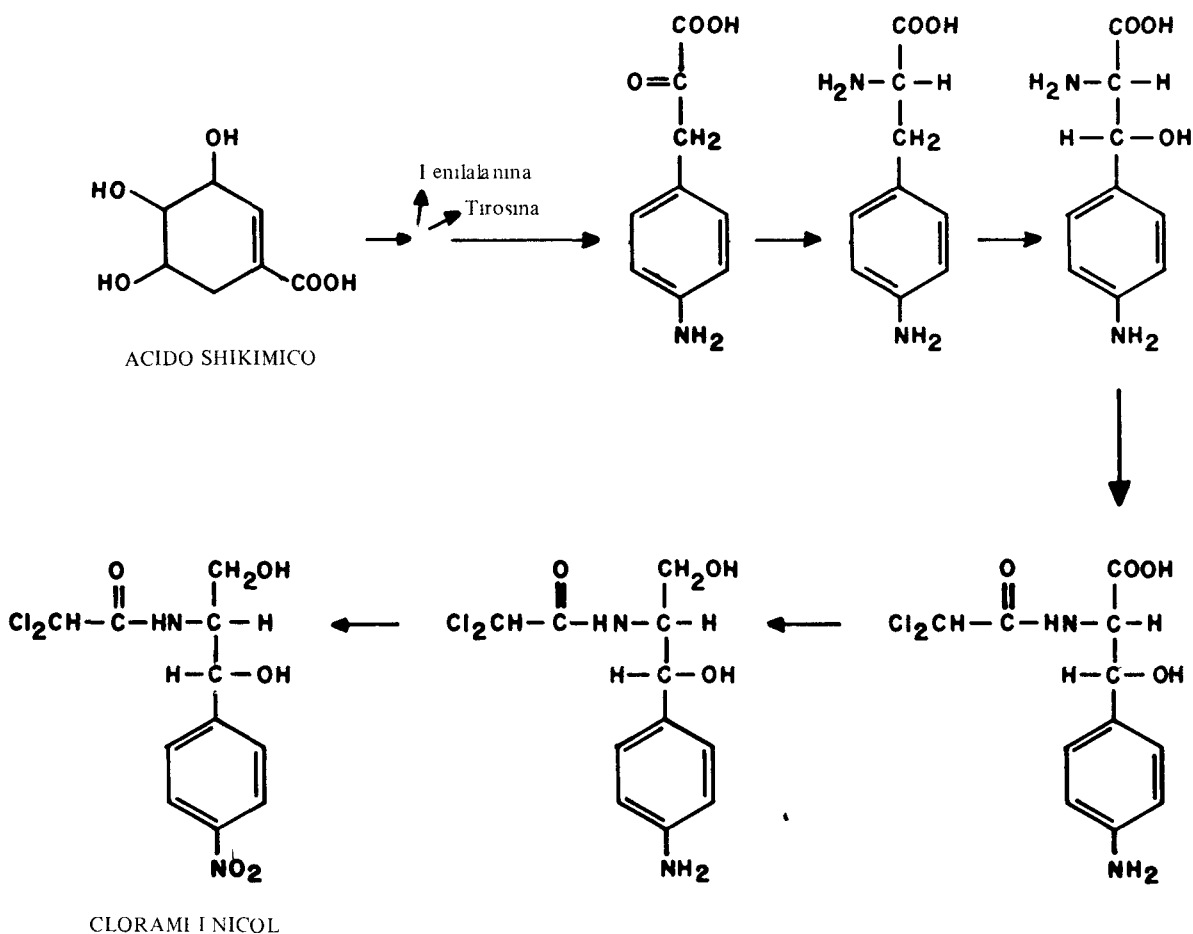


Fig. 18-12. Biosíntesis del Cloramfenicol

LECTURAS SUPLEMENTARIAS.

1. BRANON, D. R. Microbial production of pharmacologically active compounds other than antibiotics *Lloydia*, 37 134-146 (1974)
2. BURKHOLDER, P. R. Antimicrobial agents from the sea *Lloydia*, 32 466 (1969)
3. DEULOFEN, V. Curamicina y antibióticos relacionados *Anal. Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 68 789 (1972)
4. DHAVALIKAR, R. Microorganismos como un medio útil para fermentaciones industriales *Diagoco Report*, 8 172-179 (1973)
5. GAROD, L. P. *Antibiotics and Chemotherapy* Livingstone, Londres, 1971
6. MITSCHER, L. A. Antimicrobial agents from higher plants I. Introduction, rationale and methodology *Lloydia*, 25 157 (1972)
7. REINER, R. Antibiotics, chemotherapeutic agents and chemotherapy. En *Methodicum Chimicum*, Vol. II, Part 2 Academic Press, 1977
8. SEBEK, O. D. Microbial conversion of antibiotics *Lloydia*, 37 115-133 (1974)
9. SKARBEEK, J. D. Isolation of chromomycin A₃ from a new subspecies of *Streptomyces* *Lloydia*, 38 369-377 (1975)
10. TAM, C. H. Recent advances in the field of Antibiotics, en H. Wagner *New Natural Products and Plant Drugs* Springer Verlag, 1977

CAPITULO 19

PLANTAS
Y
DERIVADOS
CON
EFECTOS
SOBRE
LA
PSIQUIS

I. CONDUCTA HUMANA

Se denomina *psicotrópico* a toda sustancia química de origen vegetal, animal o sintético, que introducida en el organismo tiene un tropismo preferencial hacia el psiquismo y por consiguiente hacia la modificación del comportamiento frente al medio ambiente.

La conducta o comportamiento es producto de factores hereditarios y ambientales de acuerdo al esquema de la Fig. 19.1. Los psicotrópicos, también llamados psicofármacos o drogas psicoactivas, contribuyen a modificar la conducta de los individuos al influir sobre su esfera psíquica.

II. MOTIVACION

Sin contar a los consumidores de LSD, la mescalina, la psilocibina, la heroína y la cocaína, existen más de 400 millones de seres humanos que ingieren opio, y más de 100 millones que fuman marihuana. Motivación básica para el creciente consumo de psicotomiméticos es la evasión: el hombre trata de escapar hacia un mundo de fantasía huyendo del aburrimiento, la insatisfacción y la inseguridad. Quiere protestar, desea pertenecer y trascender y tiene curiosidad por conocer cosas nuevas. Otras causas impelentes pueden ser la autodestrucción, el narcisismo, inmadurez, frustraciones consuetudinarias, envidia, exhibicionismo, hostilidad, rechazo, disgustos, alienación, miedo, alegría, tristezas, defectos físicos, desequilibrio mental y miseria. Así,

buscando su libertad, el hombre se hace esclavo de las drogas psicotrópicas.

Pero, ¿es la necesidad de evasión lo que obliga al consumo de estas drogas? La pregunta se les plantea sobre todo a los jóvenes, porque es precisamente entre éstos donde el consumo adquiere una mayor dimensión. El joven de hoy experimenta desubicación en una sociedad a la cual desprecia; pero, lejos de desentrañar y modificar esa realidad, opta por evadirse en otro mundo más irreal.

Es cierto que estas sustancias no actúan de manera uniforme en los organismos. Pero sus resultados últimos son analógicamente deteriorantes para todos los consumidores. El invariable final del drogadicto es la degradación y quizás la demencia y la muerte precoz, después de una fugaz vida por un artificial universo.

III. CONCEPTOS

1. DEPENDENCIA:

La *dependencia psicológica* es un fuerte deseo vivencial (no compulsión) por consumir la droga. Este deseo varía desde el llamado *hábito*, hasta un anhelo incontrolable de consumirla.

2. ADICCION:

Si se suspende el consumo de la droga, el usuario se enferma, debido a la adicción o *dependencia física*, estado de intoxicación crónica. Es un síndrome bioquímico corporal me-

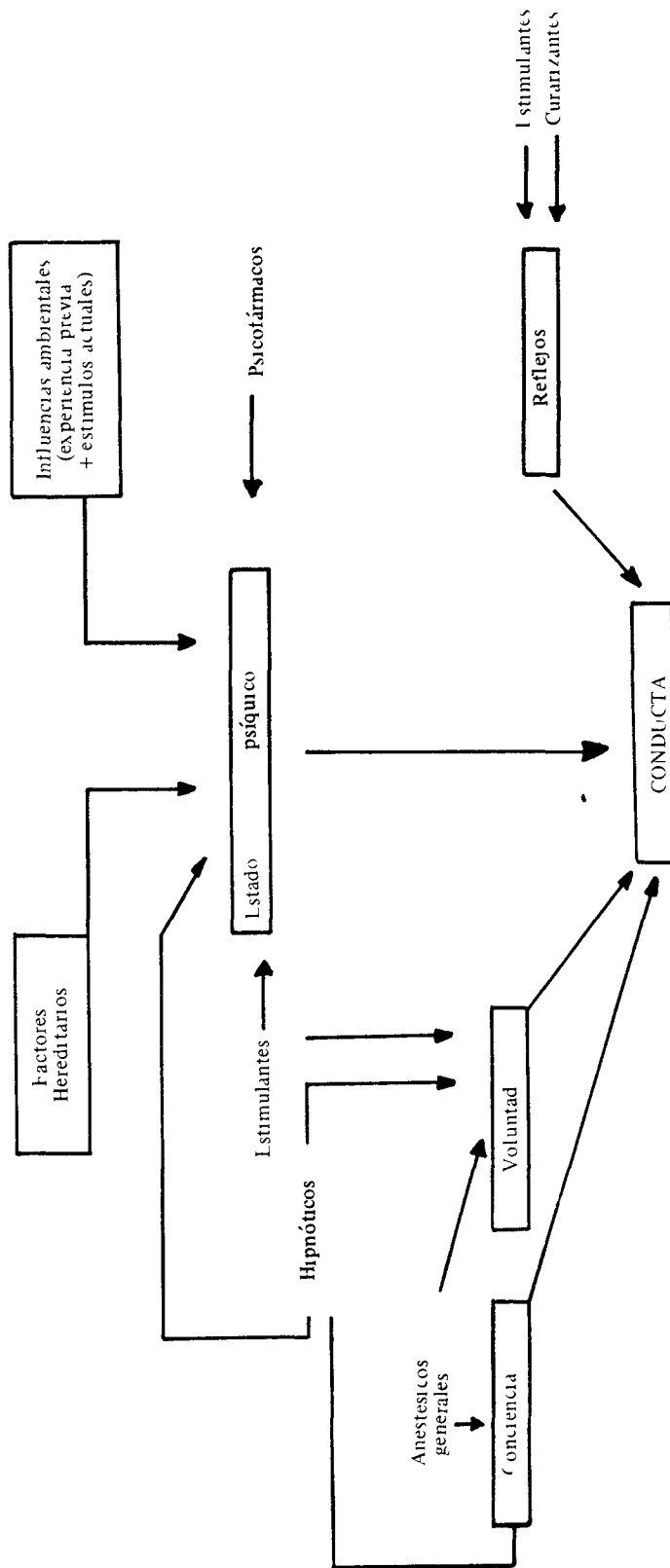


Fig. 19-1. Factores que influncian y modifican la conducta humana.

dante el cual el consumidor se encadena a una estructura química que se le hace necesaria a su metabolismo.

3. TOXICOMANIA:

Es el estado de intoxicación periódica o crónica engendrado por el consumo repetido de alguna droga o tóxico, con las características siguientes:

1. Ivencible necesidad de continuar consumiendo la droga y de procurársela por todos los medios posibles.
2. Dependencia de orden físico y psíquico con respecto a los efectos de la droga.
3. Tendencia a aumentar progresivamente las dosis, lo cual origina el fenómeno llamado *Tolerancia*.

Los términos de toxicomanía y habituación se han sustituido por la expresión *dependencia con respecto a drogas*.

4. RECURRENCIA:

Es la reaparición de algunos de los síntomas del cuadro producido por la droga, días y hasta meses después de la última dosis.

Puede definirse también como el efecto retroactivo de algunas drogas o la repetición de la experiencia sin previa ingestión de aquello que lo produce. No todas las drogas psicotrópicas presentan como características el fenómeno de la recurrencia.

5. TOLERANCIA:

Se refiere a la necesidad de consumir dosis cada vez mayores. Cuando el organismo se acostumbra a las dosis pequeñas, el consumidor tiene que aumentar la dosis para obtener el efecto original.

En toda toxicomanía existe una curva especial que varía con cada droga y en la cual la tolerancia pide cada vez un grado mayor de intoxicación. La tolerancia transforma el uso de una droga en su abuso, originando la dependencia.

6. SINDROME DE ABSTINENCIA:

Aparece luego del uso repetido. La abstinencia física es una enfermedad física que

ocurre cuando los tejidos del cuerpo se privan súbitamente de la droga, luego de haberse acostumbrado a dosis altas.

El síndrome de abstinencia psicológica no se comprende bien pero definitivamente ocurre con drogas que producen dependencia física, ocasionando un cambio del humor cuando se suspende la droga. Con muchas drogas puede producirse neuroticismo (ansiedad, nerviosismo, síntomas somáticos).

IV CLASIFICACION

Según el efecto sobre el sistema nervioso, los psicotrópicos pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- A. Psicolépticos.
- B. Psicoanalépticos.
- C. Psicodislépticos.

A. PSICOLEPTICOS

Los psicolépticos se caracterizan por producir una disminución apreciable y gradual de la vigilia, de la agudeza sensorial; provocan sueño y algunos de ellos tienden a una acción terapéutica efectiva en los trastornos neuróticos, angustia, ansiedad, etc.

Los Psicolépticos comprenden: 1. Tranquilizantes o Atarácicos. 2. Hipnóticos. 3. Neurolépticos.

1. ATARAXICOS:

Este vocablo de origen griego, significa sosiego, tranquilidad. Las drogas tranquilizantes son psicolépticos de acción menos intensa y producen una sedación ligera sin interferencia de la conciencia, de la vigilia. Son drogas fundamentalmente *ansiolíticas*, esto es, combaten fundamentalmente la ansiedad, la angustia, la hiperemotividad, pero sin provocar sueño ni disminuir los reflejos psicomotores. En farmacología se les denomina meprobamatos o cloridiazepóxidos.

2. HIPNOTICOS:

Las drogas de acción hipnótica más importantes son los barbitúricos, que producen adicción. Los barbitúricos actúan muy rápidamente y su duración es breve. Además de provo-

car adicción a medida que se consumen se van transformando en drogas psicoanalepticas e incluso en drogas psicodislepticas

3 NEUROLEPTICOS

Constituyen la artillería pesada de la psiquiatría, ya que son las usadas para calmar a los pacientes psicóticos en avanzado estado de agitación. Se caracterizan porque disminuyen la vigilia en forma intensa e interrumpen la agudeza sensorial. Comprenden las fenitiazidas y butiferas.

B PSICOANALEPTICOS

Se denominan así porque estimulan o excitan el sistema nervioso central y tienen efectos opuestos a los psicodélicos.

Comprenden dos grandes subgrupos: 1. Psicotónicos 2. Antidepresivos o timolépticos.

1 PSICOTONICOS

Producen cierto estado eufórico acompañado de vigilia y exaltación intelectual, lo cual crea las condiciones ideales para la adicción o para la dependencia. Aumentan el pulso, la agudeza sensorial y el débito cardíaco. Los psicotónicos se consumen de manera increíble, sobre todo por estudiantes. También se han utilizado considerablemente como medicamentos que tienden a provocar la anorexia. La mayoría de los fármacos de este subgrupo son anfetaminas.

2 ANTIDEPRESIVOS

Se han concebido para combatir la depresión. Incrementan el estado de ánimo y la euforia. Solo actúan en sujetos deprimidos como consecuencia de un desajuste bioquímico del sistema nervioso central.

Los antidepresivos comprenden:

- El subgrupo de los iminodibencilicos (imipramina y amitriptilina) caracteriza porque la euforia se debe a descargas de catecolaminas en la sangre y el cerebro, y
- El subgrupo representado por la nialamida (niamid) que incrementa la serotonina, hay inhibición de la aminooxidasa

(MAO) y se produce una mayor excitación o sea que impiden que la monoaminooxidasa metabolice y destruya la serotonina, noradrenalina y otras aminas biogénicas y en consecuencia estas se incrementan.

Si suministramos a un paciente la imipramina, se contribuye al aumento de catecolaminas, si damos MAO al mismo tiempo estamos impidiendo que estas catecolaminas se destruyan, lo cual redundaría a que el individuo pueda morir debido a una hipertensión craneal.

Los antidepresivos a diferencia de los psicotónicos, no producen farmacodependencia, pero en cambio producen efectos extrapiramidales, es decir, el sujeto puede adquirir la enfermedad de Parkinson.

C PSICODISLEPTICOS

Producen estados oníricos donde el individuo tiene ensueños muy gratos, alucinaciones, ilusiones, distorsionan el psiquismo y en muchos pacientes crean estados de despersonalización y verdaderos cuadros psicóticos experimentales.

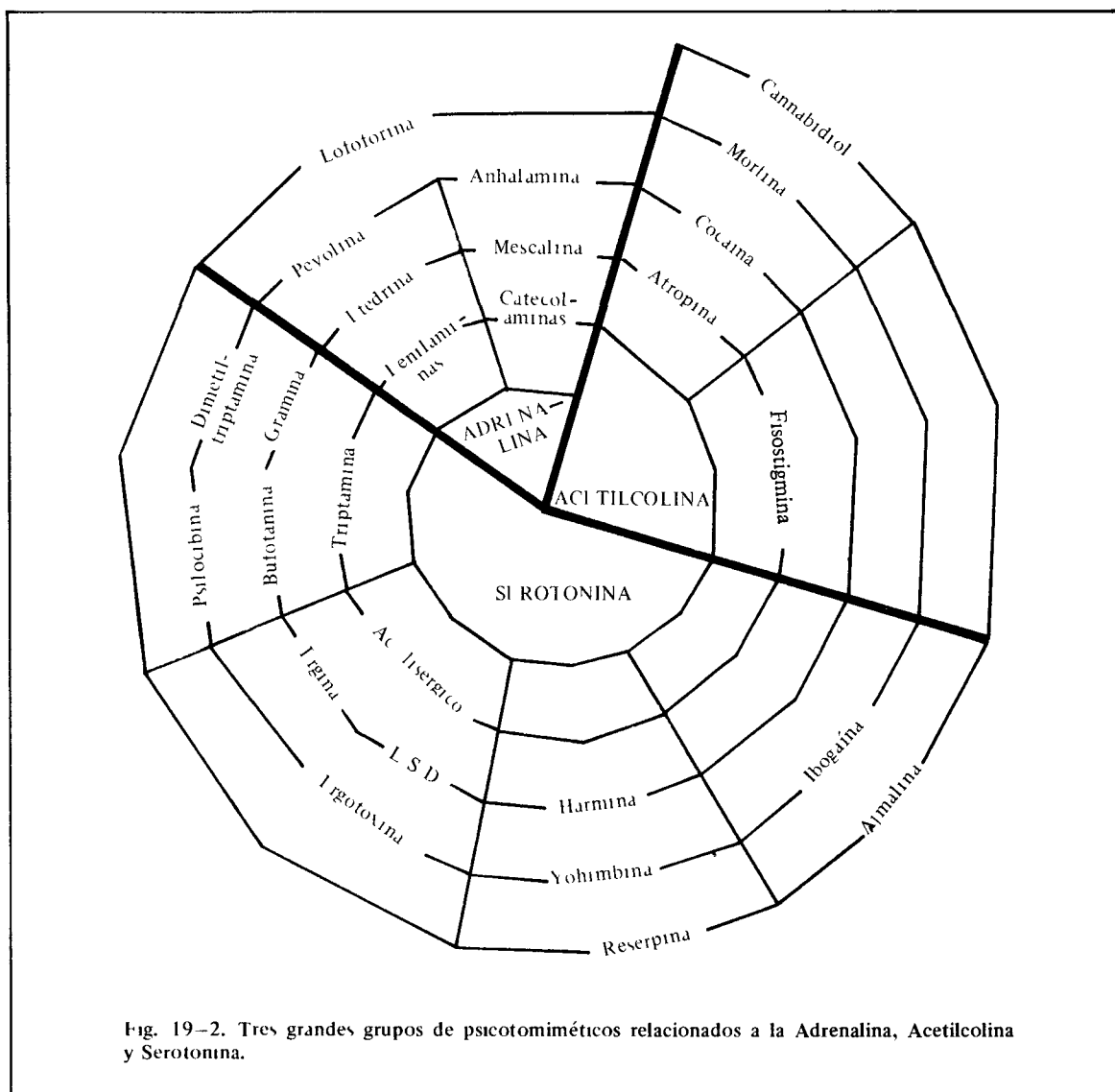
La variedad de drogas psicotomiméticas están relacionadas en su estructura molecular con la Adrenalina, Acetilcolina y la Serotonina. Es pues, posible, agruparlas de acuerdo con el papel que juegan los mediadores de la transmisión sináptica a nivel de las estructuras cerebrales, o con los mediadores simpaticomiméticos, o beta adrenérgicos o emparentarlas con el sistema colinérgico o con la serotonina (Fig. 19.2).

Un grupo de plantas biosintetizan estos principios psicodislépticos clasificándose según la estructura química de los mismos (Fig. 19.3).

V. PLANTAS QUE CONTIENEN SUSTANCIAS PSICOTROPICAS NO NITROGENADAS

A DERIVADOS FENILPROPANICOS

NULZ MOSCADA (*Myristica fragans* Linn. Myristicaceae) (Fig. 19.3)



Esta contiene un aceite volátil, que representa del 8 al 15% del peso total del fruto.

Los principios activos residen en la fracción aromática de este aceite (Fig. 19-5), y varían de acuerdo a los lotes de cosecha. La actividad parece deberse a un synergismo entre la elmcicina y combinaciones de safrol y miristicina. Hay la posibilidad de que estas sustancias sean convertidas en derivados nitrogenados del fenil-propano con estructuras parecidas a las anfetaminas, a los cuales podría atribuírsele la actividad psicotrópica.

B. CONTENIENDO LA α -PIRONA

KAVA-KAVA (*Piper methysticum*, Fam. Piperaceae):

Es utilizada en el África en ceremonias religiosas, induciendo euforia, incremento en la percepción y facilidad para la conversación, seguido por sosiego y sueño profundo.

Hay evidencia de actividad farmacológica en extractos acuosos y clorofórmicos de las raíces. Experimentalmente, metisticina y dihidrometisticina tienen efectos sedantes. (Fig. 19-6).

C. DERIVADOS DEL DIBENZOPIRANO

MARIHUANA (*Cannabis sativa*, Fam. Cannabaceae):

Es el psicotomimético de uso más antiguo y más extendido en el mundo. Existen diversas maneras de consumirla: en Latinoamérica, las



Fig. 19-3 A. F1 ñongue. DATURA Stramonium

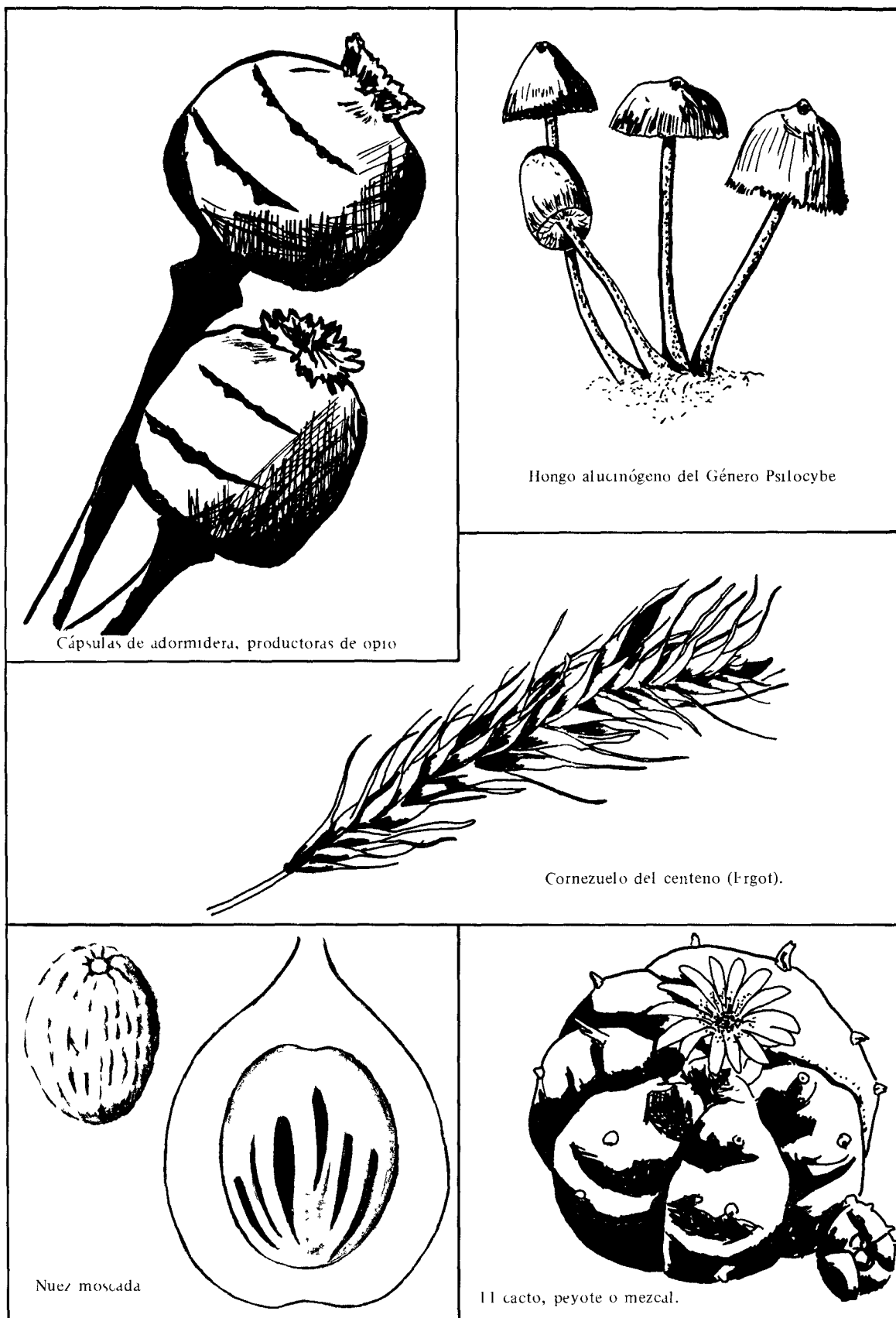


Fig. 19-3 B. Fuentes naturales de drogas psicoativas.



A: Planta masculina.

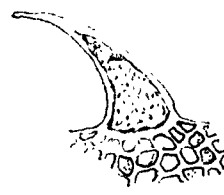
B: Planta femenina.



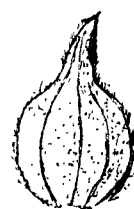
C
Flor femenina



D
Pelo glandular
multicelular

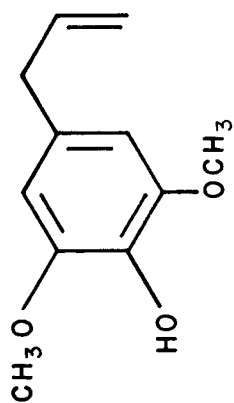


E
Pelo no glandular
conteniendo
cistolito

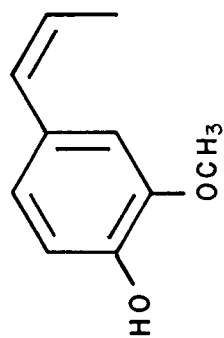


F
Fruto encerrado en
una bráctea floral

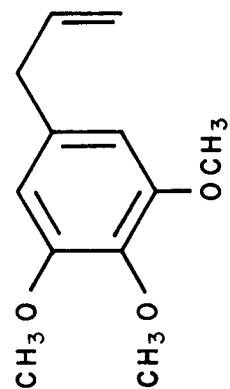
Fig. 19-4. Marihuana. (*Cannabis sativa*)



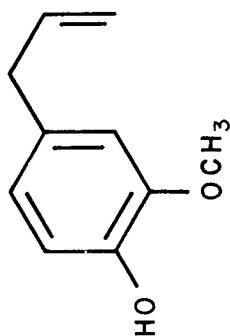
Metoxieugenol



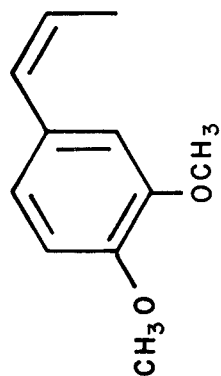
Isoeugenol



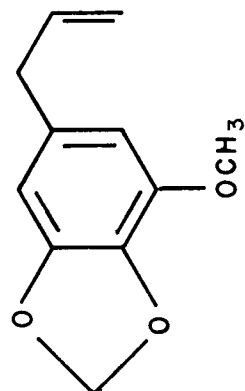
Elemicina



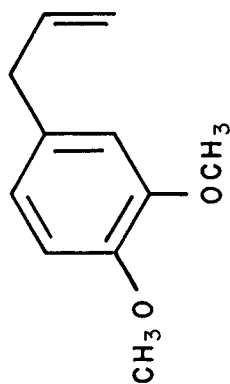
Eugenol



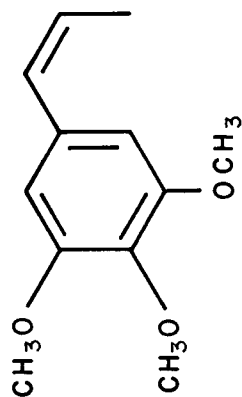
Metilisoegenol



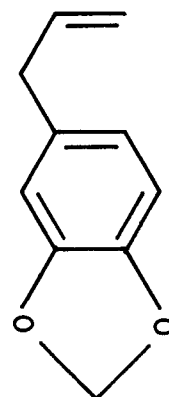
Miristicina



Metileugenol



Isoelemicina



Safrol

Fig. 19-5. Fracción aromática
del aceite
de la
Nuez Moscada.

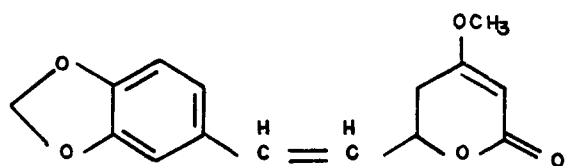


Fig. 19-6. Metisticina.

hojas y las sumidades floridas (Fig. 19-4) se secan y trituran o pulverizan groseramente, fumándose bajo forma de cigarrillos llamados pitos de marihuana "yerba" (o "maconha", en Brasil). El olor del humo despedido es fuerte, parecido a grama seca quemándose. "Hashish" es la resina no adulterada proveniente de las inflorescencias terminales de plantas cultivadas y sobre todo de la planta femenina, la cual se fuma, se bebe o se come; esta costumbre es familiar en Africa y el Cercano Oriente. "Bhang", es una decocción en agua o leche, algunas veces con el agregado de azúcar y especias, de las plantas recolectadas verdes y desecadas.

"Ganja", consiste en una infusión de las inflorescencias femeninas secas a las cuales se les ha removido la resina; algunas veces se fuman también juntamente con tabaco. "Charas", es la resina pura desprendida de los tallos y hojas cultivadas, la cual se fuma o se come mezclada con especias.

De las inflorescencias y las hojas, sin hacer distinción entre plantas femeninas y masculinas, se han aislado un considerable número de compuestos y entre ellos son importantes (Fig. 19-7) el cannabinol, cannabidiol, ácido cannabinólico, tetrahidrocannabinol (THC), cannabigerol, cannabicromeno y una mezcla de estereoisómeros conocidos colectivamente como los tetrahidrocannabinoles, que muestran variaciones en su actividad farmacológica.

Los tetrahidrocannabinoles consisten en una mezcla aceitosa de isómeros que difieren entre sí por la posición del doble enlace en el anillo tetrahydrofenil y por el arreglo estérico de los carbonos asimétricos 3 y 4. El Δ^1 -3,4-trans-tetrahidrocannabinol es el constituyente más activamente alucinógeno de la resina. El cannabinol y el cannabidiol son farmacológicamente inactivos, mientras que el ácido cannabidiólico y el cannabigerol son sedantes no eufóricos.

El ácido cannabidiólico es un agente antimicrobiano.

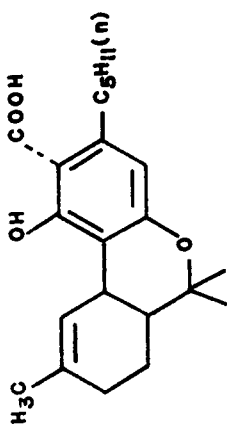
Con el envejecimiento, estos constituyentes son interconvertibles entre sí; por consiguiente, muestras de diversos orígenes producen diferentes efectos fisiológicos en el individuo. Hay otros factores ecológicos y geográficos que también afectan a los constituyentes activos de la resina, la cual se produce con mayor abundancia en áreas geográficas de clima cálido. El grado de potencia de la droga depende del sitio donde se cultiva la planta, del modo cómo se ha preparado y almacenado, y de cuán fresco es el material.

SINTOMATOLOGIA

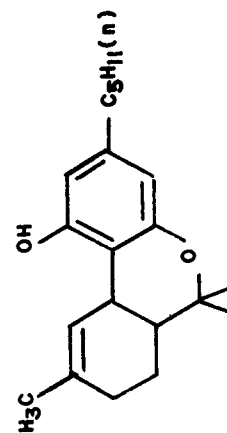
Por lo general los efectos psíquicos inmediatos aparecen a los quince minutos de fumar la "yerba" y pueden durar de 2 a 4 horas. Efectos inmediatos a su consumo son: aceleración de la frecuencia cardíaca, disminución de la temperatura corporal, enrojecimiento de los ojos, cambios en los niveles de azúcar en la sangre y estimulación del apetito. El humor de las personas varía considerablemente, pudiendo exhibirse deprimidas o excitadas, aunque algunas no experimentan cambio alguno. El sentido del tiempo y de la distancia se distorsionan. La claridad del pensamiento disminuye y la persona se hace más sugestionable y neurótica. Hay aturdimiento, alegría, borrachera, reducción de inhibiciones, impulsividad, estado de somnolencia, ideas conexas, dificultad de concentrarse, cambios de percepción, sensación de estar flotando, sensación de bienestar, ansiedad o miedo, contorsiones corporales y despersonalización. A dosis altas se experimentan alucinaciones.

La marihuana puede producir dependencia psicológica y síndrome de abstinencia psicológica. No produce tolerancia, dependencia física ni síndrome de abstinencia física.

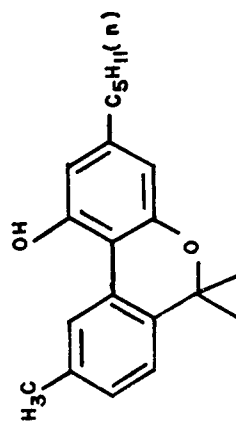
Examen microscópico del polvo de Marihuana
(Ver Cap. 22: K, 2)



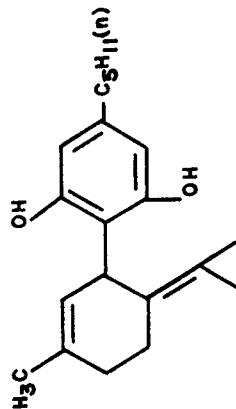
Δ^1 - Tetrahydrocannabinol
ácido carboxílico



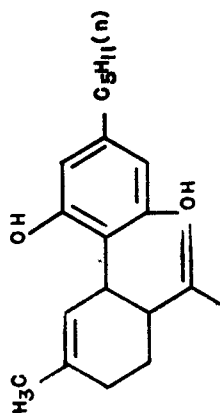
Δ^1 - Tetrahydrocannabinol
(THC)



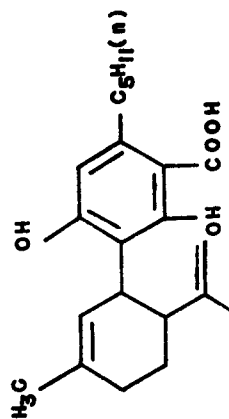
Cannabinol



Cannabigerol



Cannabidiol



Acido cannabidiólico

Fig. 19-7. Principios activos contenidos en la Marihuana.

Ensayos químicos:

- a) Extraiga unos centigramos de polvo de la hoja con unos mililitros de éter de petróleo; evapore al bdm y note el olor del residuo. Luego agregue unas gotas de KOH alcohólico o HCl alcohólico. Aparece una coloración violeta o violeta rojiza. (Este resultado a veces es ocultado por el color verde de la clorofila).

- b) *Modificación de Bouquet:*

En un mortero triture el polvo con dos perlas de KOH; agregue 5 ml. de alcohol y mezcle por 10 minutos; filtre y aprecie el color violeta del filtrado. En caso de aparecer sucio el violeta, entonces se añaden unas gotas de algún ácido orgánico y 1 ml. de alcohol amílico, el cual tomará la coloración violeta de la solución acuosa.

- c) *Reacción de Munch y Ghamrany:*

Consiste en tratar el residuo de la extracción disuelto en éter de petróleo, con 3 gotas de reactivo de Wasicky, apareciendo una coloración roja, que al añadir unos ml. de agua destilada, vira a azul.

- d) *Reacción de Duquenois modificada para Cannabinoides:*

Percole el material con unos 10 ml. de éter de petróleo, por 10 minutos. Evapore el extracto hasta sequedad al bdm. Añada al extracto seco contenido en el tubo de ensayo, 2 ml. del reactivo de Duquenois modificado y agite hasta asegurarse que haya una completa solubilidad. Observe los colores producidos. Añada 2 ml. de ácido clorhídrico, agite y deje en reposo por 10 minutos. Observe las coloraciones. Añada 3 ml. de cloroformo, agite y permita que las capas se separen. Note los colores en la capa clorofórmica. Un color púrpura o rojo purpurino acusa la presencia de cannabinoides.

VI. PLANTAS CON SUSTANCIAS PSICOTOMINETICAS NITROGENADAS

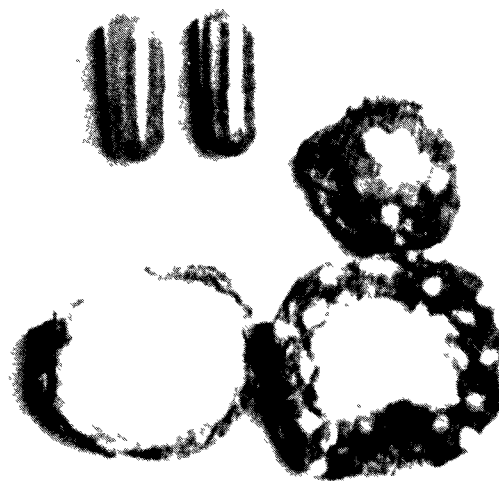
A. CON EL NUCLEO DE LA β -FENILETILAMINA

1. PEYOTE o MEZCAL (*Lophophora williamsii*, Lam. Cactaceae):

Este cacto (Fig. 19-3) se ha utilizado en México y el sur de los Estados Unidos. El principio alucinógeno es la mescalina, cuya actividad puede explicarse por la mutua influencia o mecanismo de competición con la neurohormona norepinefrina. (Fig. 19-8).

Al comienzo de la ingestión se experimentan náuseas, vómitos, temblores y sudoración profusa; después de unas dos horas estos efectos desagradables se continúan con una sensación agradable con visiones caleidoscópicas, alucinaciones auditivas y un profundo sueño.

Otros alcaloides aislados del mezcal, pero que carecen de la actividad alucinógena, son: anhilomina, anhalamina, anhalinina, pellotina, lofoforina, N-metil mescalina y N-acetil mes-



Coronas globulares, aplanadas, desecadas de Peyote. Cápsulas conteniendo el cacto molido.

calina además de otros derivados simples de la feniletilamina como son tiramina, hordenina N metiltiramina y pevonina

- 2 CIMORA (*Trichocereus pichinai* Lam Cactaceae)

Cacto del Norte y Centroamerica utilizado en una bebida narcotica "para adueñarse de la identidad de una persona a la cual se le adivina su evolución" Los principios activos aislados son mescalina, N,N dimetil mescalina, 3,4 dimetoxifeniletilamina, 3 metoxi-tiramina y anhilomidina

B INDOL ALQUILAMINAS

- 1 YOPO (*Anadenanthera peregrina* y *A. colubrina* Fam Leguminosae)

Las semillas tostadas y pulverizadas, se utilizan como polvo narcótico, depositado en las cavidades nasales, a veces con el agregado de cal o cenizas de otras especies, por los nativos de los valles del río Orinoco, de Venezuela y Colombia

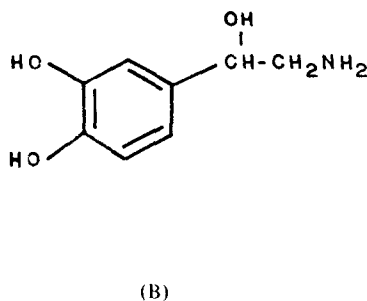
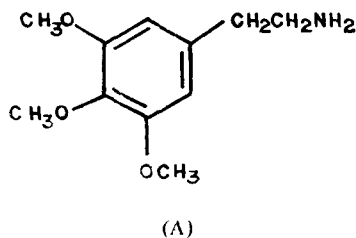


Fig 19-8 (A) Mescalina,
(B) Norepinefrina

Los principios activos aislados son β feniletilaminas sustituidas (Fig 19 9), de las cuales el DMT y el 5 MeO DMT han mostrado ser potentes psicotomimeticos por su mayor facilidad de penetrar en el sistema nervioso central

Por vía oral, la actividad se destruye, por su carácter de triptaminas

La practica de la ingestión del Yopo como rapé, es generalizada a toda la población indígena La intoxicación comienza con convulsiones y contracciones de los músculos faciales y las extremidades, acompañadas de un deseo de bailar frenéticamente, sin poder controlarse, finalmente se llega a un estado de estupor con pesadillas

- 2 YAKEE o PARICA (*Virola calophylla* y *V. calophylloidea*, Fam Myristaceae)

Se prepara un rapé con la resina rojiza exudada de la corteza de estas especies La resina se cocina con agua hasta consistencia siruposa, secandose al sol y pulverizándola Algunas tribus acostumbran mezclarla con cenizas de la corteza de un tipo de cacao silvestre (gen *Theobroma*)

Los principios activos, son derivados de la triptamina y de la *b carbolina* como son DMF, MMT, 5 metoxi N, N dimetil triptamina, y otros, mostrados en la Fig 19 9

Las características de la ingestión de este polvo, son muy parecidas a las del Yopo, esto es, excitabilidad inicial, contracción de los músculos faciales, adormecimiento de las extremidades, náuseas, incoordinación, alucinaciones visuales y al final sueño profundo.

- 3 NAI KAWA (*Psychotria viridis*, Fam Rubiaceae)

Las hojas de esta especie, generalmente se consumen conjuntamente con la corteza de Yajé, en la preparación de bebidas narcóticas.

El principio activo es la N,N dimetil triptamina, el cual, en conjunción con alcaloides de la β carbolina que son inhibidores de la MAO (presentes en el Yajé), tiene actividad por vía oral

- 4 JUREMA (*Mimosa hostilis*, Fam Leguminosae)

Con la raíz se prepara un vino embriagante y alucinógeno. Contiene derivados de la triptamina, tal como la N,N-dimetil triptamina.

5. TEONACATL, HONGO SAGRADO (*Psilocybe mexicana*, Fam. Agaricaceae):

El nombre indígena significa "carne de los dioses", ya que es utilizado como vehículo para la comunicación transpersonal en rituales mágicos. Este culto data de unos 1.700 años atrás. (Fig. 19-10). Se han encontrado figuras de piedras excavadas en Guatemala, coronadas por el paraguas del hongo, lo que hizo pensar al comienzo que eran símbolos fálicos, pero que posteriormente se aclaró que sus significado estriba en el culto a los hongos (Fig. 19-11).

Los principios activos, principalmente, son la psilocibina y la psilocina (Fig. 19-12); el primero es un alcaloide que contiene fósforo, y es un potente psicotomimético por vía oral. Otras especies que también contienen alcaloides son *Psilocybe aztecorum*, *Conocybe siliginoides*, *Paneolus sphinctrinus* y *Stropharia cubensis*.

Los efectos que su ingestión acarrea son: relajación muscular, midriasis, alucinaciones visuales y auditivas seguidas de depresión con alteración de la percepción de tiempo y espacio, sin perder la conciencia. El individuo se torna indiferente a todo lo que le rodea, percibiendo el medio ambiente como irreal.

6. BANANA o CAMBUR (*Musa sapientum*, Fam. Musaceae):

En el pericarpio del fruto está presente la serotonina (5 OH-triptamina), que ingerida por vía oral no tiene actividad. Cuando expuesta al fuego y se aspiran los vapores, probablemente se originan sustancias sumamente activas como las triptaminas dimetil sustituidas.

C. DERIVADOS DE LA β -CARBOLINA

1. YAJE, AYAHUASCA, CAAPI (*Banisteropsis caapi*; *B-inebrians*, Fam. Malpigiaceae):

Con la corteza de los tallos los indios del Orinoco y Amazonas preparan bebidas narcó-

ticas con propósitos adivinatorios y para iniciar al hombre adolescente en su vida de adulto, experimentando imágenes brillantes, coloreadas, acompañadas de sentimientos de bienestar y éxtasis.

Los principios activos aislados son alcaloides derivados de la β -carbolina, como son: harmina, harmalina y (+)-tetrahydroharmina. (Fig. 19-13).

2. RUDA SIRIA (*Peganum harmala*, Fam. Zygophyllaceae):

Las semillas tienen efectos psicotrópicos debido a la presencia de derivados de la β -carbolina, esto es, harmina y harmalina. El fruto rojo produce colorante y un aceite utilizado como vermífugo.

D. CONTENIENDO LA ISOQUINUCLIDA

- IBOGA (*Tabernanthe iboga*, Fam. Apocynaceae):

La raíz de este arbusto es mascada por los nativos en ciertas regiones africanas, produciendo alucinaciones con gran excitación. Se comienza con movimientos epileptoides, donde se gesticula y se pronuncian palabras en estado inconsciente a las cuales se les atribuye carácter adivinatorio y de orientación personal.

El alcaloide aislado es la ibogaína, químicamente el 5-metoxi indol (Fig. 19-14).

E. DERIVADOS DE LA ERGOLINA

1. GLORIA MAÑANERA (*Ipomea violaceae*, Fam. Convolvulaceae):
2. GLOLIUQUI (*Rivea corymbosa*, Fam. Convolvulaceae):

Las semillas de estas especies se utilizan con propósitos adivinatorios y para producir alucinaciones y apatía acompañada de gran percepción visual, seguida de una agradable sensación de bienestar.

Los agentes responsables de estos síntomas son los alcaloides de la ergolina (Ver Cap. 13)

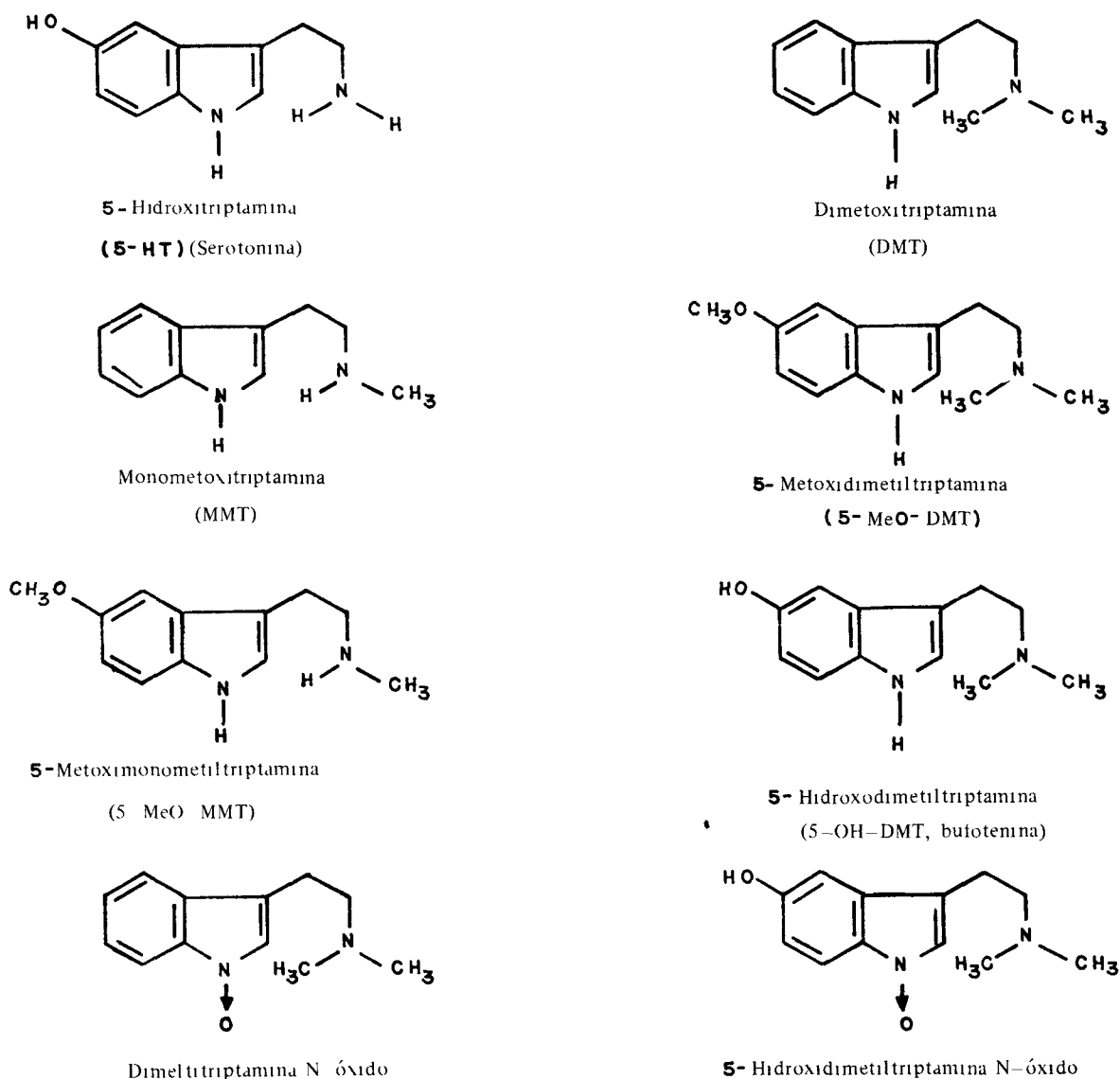


Fig. 19-9. Alcaloides de origen vegetal, relacionados con la Serotonina.

3. LSD (Dietilamida del ácido lisérgico)

Esta sustancia (Fig. 19-15) fue sintetizada por Hofmann en 1938 a partir del ácido lisérgico natural (extraído del Ergot o Cornezuelo), pero su actividad se descubrió en 1943, mucho antes de que las amidas psicotomiméticas producidas por las Convolvuláceas citadas anteriormente fuesen aisladas.

SINTOMATOLOGIA:

Los efectos de la droga usualmente están

relacionados con la dosis ingerida. A dosis bajas causa dilatación de las pupilas, aumento de las pulsaciones, "carne de gallina" y fiebre. A dosis altas produce convulsiones, aunque son raras.

Los efectos sobre la psiquis son: cambios de percepción, distorsión del tiempo, cambios de humor (felicidad o tristeza), despersonalización, introspección, miedo o pánico, confusión, psicosis.

Luego de ingerir LSD, los sonidos y olores



Fig. 19-10. Los aztecas reverenciaban el hongo "teonanacatl" (carne de Dios). Cuando los consumían en rituales adivinatorios, visualizaban espíritus guerreros que les conferían poderes para pelear y curar.

se perciben más fuertes y los colores más brillantes, los objetos pueden parecer de gran belleza, cambiar de forma y color y moverse. En esta primera etapa se puede tener una sensación de confianza, felicidad o incluso éxtasis. Pueden también ocurrir amplios cambios de humor. Lo que sigue a esto, es una sensación de sentirse *despersonalizado*, de que el cuerpo no le pertenece y que partes de él no son suyas. Se pierde en parte el autocontrol, lo que puede conducir al temor o pánico.

Ocasionalmente, y es lo más dañino, la persona pierde todo contacto con la realidad y se convierte en un psicótico. El tipo de cosas que uno puede ver, oír o sentir en un sueño, un psicótico las experimenta despierto.

En algunos consumidores de LSD, la experiencia psicodélica se repite todos los días, semanas o meses sin haber consumido de nuevo la droga, esto se denomina *recurrencia espontánea* o "*Flash back*". Se observa dependencia psicológica. El LSD no produce dependencia física ni síndrome de abstinencia física.

Experimentalmente el doctor STANISLAV GROF ha logrado inducir estados experienciales de abstracción psicodinámica en estudios de Psicología Transpersonal, administrando LSD a pacientes cancerosos ya desahuciados por los médicos. Sus resultados, comunicados al autor personalmente, están próximos a publicarse.

F. CON EL NUCLEO TROPANICO

1. NONGUF (*Datura stramonium*, Fam. Solanaceae) (Fig. 19.3)
2. TORNALOCO (*Datura ceratocaula*, Fam. Solanaceae)
3. TOLOACHE (*Datura innoxia*, Fam. Solanaceae)
4. BELLADONA (*Atropa belladonna*, Fam. Solanaceae)

Los alcaloides de estas solanáceas, son altamente tóxicos, especialmente la hiosciamina.

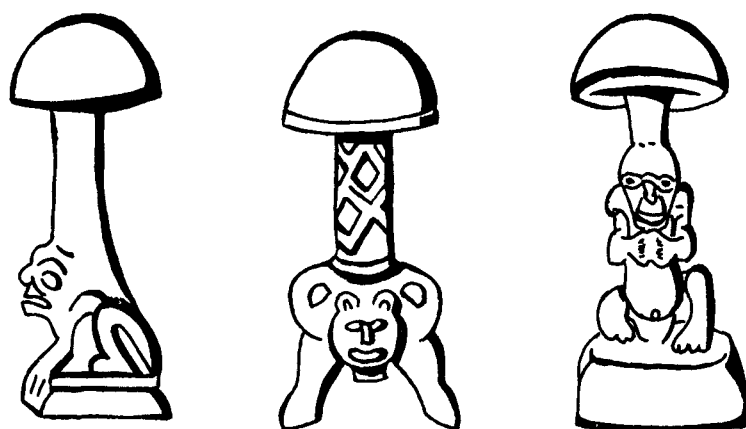


Fig. 19-11. Esculturas excavadas en Centroamerica, relativas al culto de los hongos magicos.

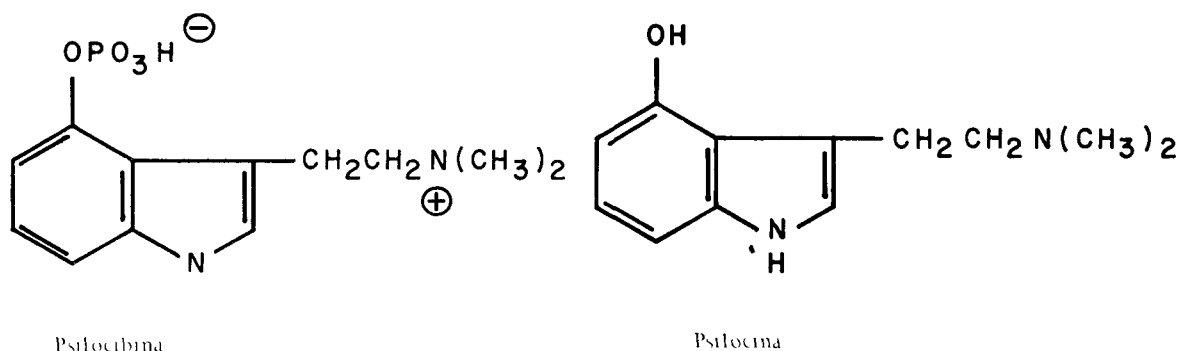


Fig. 19-12. Alcaloides aislados del "Hongo Sagrado".

y la escopolamina (Ver Cap. 13). Las semillas pulverizadas, las hojas y las raíces a pequeñas dosis, producen sequedad en la boca, relajamiento de los músculos torácicos y sedación. A dosis mayores, producen sueños con alucinaciones, confusiones, y finalmente estupor y amnesia.

Otros alcaloides aislados son la N-metilpirolidina, belladonina, tropina y escopina.

5. CULEBRA BORRACHERA (*Metastictodendron amesianum*, Fam. Solanaceae)

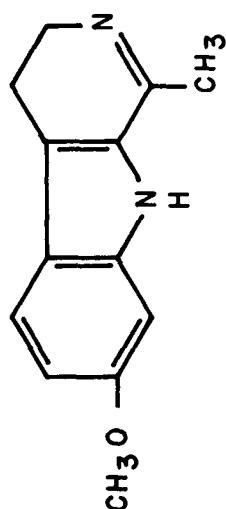
Es un árbol botánicamente relacionado con la *Datura*, de cuyas hojas se prepara una infusión, tomada en situaciones de diagnóstico de enfermedades, magia y adivinación. La escopolamina constituye más del 80% del contenido

alcaloidal. Produce excitación, delirios y alucinaciones.

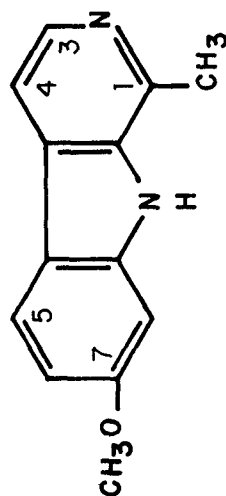
6. COCA (*Erythroxylon coca*, Fam. Erythroxylaceae)

Se utilizan las hojas secas del árbol de la coca. Los nativos mastican diariamente dichas hojas, mezcladas con cenizas o cal, para inducir bienestar. Este período de tranquilidad es seguido por estimulación de la actividad combatiendo la fatiga física y mental sin sentir la necesidad de comer o beber.

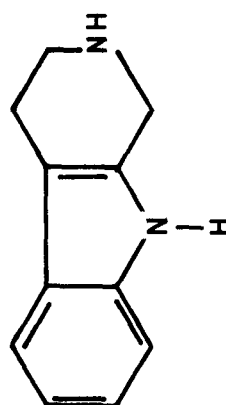
Los Incas veían en la Coca un emblema de realeza; los sacerdotes la utilizaban en ceremonias religiosas. Muchos de los ídolos sagrados los representaban teniendo dentro de la boca un bolo de hojas masticadas. El uso de



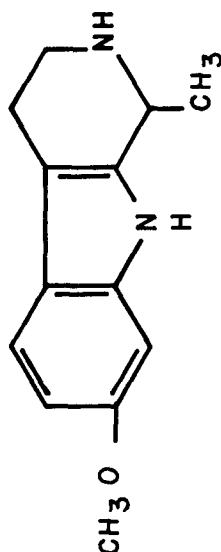
Harmalina



Harmina



B-Carbolinas



Tetrahydroarminina

las hojas de Coca, en sí, parece que no produce alucinaciones visuales o auditivas, siendo por ende poco dañinas. Sin embargo, la inyección de un principio activo, la cocaína, es extremadamente dañina.

DEPENDENCIA DE LA COCAINA:

La cocaína (Fig. 13-12) produce dependencia psicológica. Cuando cesan sus efectos, el sujeto se presenta muy ansioso y deprimido y siente una necesidad imperiosa de usar la droga.

El uso de la cocaína acarrea peligros inmediatos físicos, como son:

- Muerte por exceso de dosis, que produce colapso cardíaco por la absorción brusca, lo cual puede ser debido a hipersensibilidad del sujeto;
- Náuseas, vómitos, dolores abdominales, convulsiones, pérdida de la conciencia y muerte por paro respiratorio, sino hay tratamiento médico oportuno;
- Los peligros mediatos de orden físico son: trastornos digestivos, circulatorios, urinarios y genitales, taquicardia, síncope, diarreas, desnutrición e impotencia. Existen además los peligros inherentes a las vías de administración, tales como perforación del tabique nasal por inhalación de la droga; abscesos y hepatitis por la inyección;
- Trastornos psíquicos son: aparición de agresividad e impulsividad que pueden llevar al sujeto a delinquir; alteraciones del juicio, la atención y la concentración, insomnio e irritabilidad;
- Los peligros mediatos de origen psíquico: descenso de las capacidades intelectuales del individuo, alteración de la afectividad y de los valores, llegando el individuo a tener una conducta asocial que desemboca muchas veces en el crimen o en el suicidio.

- ADORMIDERA (*Papaver somniferum*, Fam. *Papaveraceae*):

El nombre de la especie botánica —*somniferum*— se deriva del dios romano del sueño

Fig. 19-13.

somnus, debido a que esta planta es la fuente del narcótico llamado Opio. La morfina debe su nombre al dios griego de los sueños *Morfeo*.

Los griegos utilizaron la semilla para quitar el dolor y producir sueño, estimando que éste era el mejor remedio y la terapia más poderosa. En la mitología griega, la Adormidera se dedicaba a *Nix*, la diosa de la noche, al dios de la muerte, que era *Thanatos*, a su hermano gemelo *Hypnos*, dios del sueño y al hijo de éste, *Morfeo*. Desde entonces la Adormidera ha sido símbolo de consolación.

El cultivo de la Adormidera y el consumo del opio se expandió con la marcha del islamismo a Irán, la India y Malava, la creencia común de que el opio es típico originario de la China, es falso, porque solamente se le cultivaba allí como una planta ornamental.

En el siglo XVII el uso terapéutico del opio alcanzó su máxima expresión Sydenhan, capitán de caballería y médico, preparó su famoso Láudano, que lo aplicaba a los enfermos cuando apenas se escuchaba el latido de sus corazones, calificaba al opio como "el primero de todos los cardiotónicos que se encuentran en la naturaleza". Por esta misma época el abate capuchino y diplomático Rousseau, se dedicaba a preparar un láudano mezclando opio, miel y levadura de cerveza, dejándolo fermentar para luego agregarle alcohol de 60° o espíritu de vino de romero. Con esta panacea se dice que la reina Isabel de Hungría "se conservó lozana hasta los setenta y dos años, a cuya edad fue solicitada en matrimonio por el gran Duque Chamberto, joven de dieciocho años".

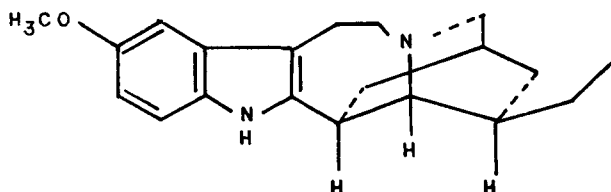


Fig. 19-14. IBOGAINA.

El profesor de química de Leyden, Le Mort, preparó alrededor de 1700 el élixir anodino que denominó "paregórico" (para calmar), en especial para tratar el asma.

En 1737, en Londres ejerció la medicina en una "*Coffee House*", Thomas Dover, quien previamente fue filibustero y saqueador de las costas del Perú y Ecuador. Preparó una mezcla de opio e ipecacuana que se conoció como los "Polvos de Dover", que se tomaban conjuntamente con vino blanco y leche, contra toda clase de dolencias.

La investigación fitoquímica del opio se inició con la obtención del *magisterium opii*, tratando sus soluciones con carbonato de calcio obteniendo un precipitado cristalino, al cual se le atribuyó todas las propiedades del opio.

La manera de consumir opio ha sido y es muy variable, de acuerdo a las regiones geográficas. Los persas preparaban unas píldoras llamadas *achen begui*, que se tomaban como afrodisíaco. Los que deseaban mayor placer la mezclaban con cáñamo índico y nuez vómica.

La mezcla de opio con el hachís, en forma de cigarrillos, produce un tóxico llamado "espíritu del diablo". También se mezcla el opio con jarabe de uvas, formándose una pasta que se enrolla como cilindros de 15 centímetros. En Irán se mezcla con miel y jarabe de uvas y se mastica como chicle.

En Turquía, Irán e Irak, se consume un cocimiento caliente de semillas y cápsulas de adormidera. Otros lo mezclan con té verde. En el Oriente y Medio Oriente se fuma el opio en largas pipas de bambú (algunas veces mezclado con tabaco) en fumadores públicos o privados. Estas pipas pueden ser suntuosas, adornadas de rubíes, cuando pertenecen a ricos potentados.

En el siglo pasado la "East India Company", deseando colocar grandes cantidades de opio manufacturado en Bengal, se propuso hacerlo en China. Esto encontró oposición en el gobierno del Emperador Lin Tso-Siu puesto que el uso del opio estaba prohibido en esas tierras.

Entonces se desató la Guerra del Opio (1839-1842) al cabo de la cual China fue obligada a firmar el Tratado de NANKIN para comprar opio por cantidades ilimitadas bajo la presión de los británicos, destruyendo la resistencia popular. Desde 1931 al 37, los japoneses introdujeron la heroína a China, a través de Corea, con el objeto de romper la resistencia china a su dominación política.

Sintomatología de la Intoxicación

Morfina:

Bajo la acción de la morfina (Fig. 13-21), el individuo presenta el pulso y la respiración lentos, pupilas contraídas (miosis), sudoración, anorexia, náusea y vómitos, constipación, sequedad de la boca, piel rugosa y con prurito. En cuanto a la esfera psíquica, se alterna la sensación de euforia con la de tranquilidad y depresión; hay pérdida de la noción de tiempo y espacio y disminución de la capacidad de concentración mental.

El síndrome de abstinencia de la morfina causa: bostezos, lagrimeos, rinorrea, sudoración, midriasis, temblor, "carne de gallina", náuseas y vómitos, aceleración del ritmo respiratorio, aumento de la temperatura, calambres musculares, angustia e inquietud. Puede presentarse el "delirium tremens amorfínico", con excitación, alucinaciones visuales e hipermotilidad.

La Heroína (Diacetil Morfina) es cinco veces más tóxica que la Morfina, y su intoxicación aguda comprende: miosis, rinorrea, anorexia, mareos, incoordinación del lenguaje, hiporreflexia, constipación, depresión respiratoria, ansiedad y euforia.

H. CONTENIENDO EL ISOXAZOL

AGARICO (*Amanita muscaria*, Fam. Agaricaceae):

Produce, por ingestión, sueño de algunas horas de duración, con visiones coloreadas. De sus tejidos se han aislado la mescalina y acetilcolina. (Ver Cap. 21).

I. CON EL NUCLEO DE LA QUINOLIZODINA

1. FRIJOLILLOS (*Sophora secundiflora*, Fam. Leguminosae):

Las semillas de este arbusto se conocieron desde tiempos de la preconquista, en muchas referencias de los españoles; entre ellos Cabeza de Vaca, en 1539, ya los reseña como los frijolillos de mescal, narrando su empleo en rituales para inducir visiones y adivinaciones.

El alcaloide aislado es la cystisina, el cual presenta las mismas características farmacodinámicas que la nicotina, esto es, producción de náuseas, convulsiones y paro respiratorio ocasionando la muerte.

2. HIERBA DE LA VIDA (*Heimia salicifolia*, Fam. Lythraceae):

Las hojas de este arbusto se preparan en infusión, que fermentada al sol, causa euforia, vértigos, alucinaciones auditivas, sordera, ceguera parcial y relajamiento muscular.

Los alcaloides aislados son: litrina, heimina, sinina, nesodina y criogenina; esta última se ha identificado como responsable de la acción alucinógena (Fig. 19-16).

J. OTRAS ESPECIES MISCELANEAS

Otras plantas utilizadas como alucinógenas han sido objeto de un estudio fitoquímico preliminar:

1. DAMA DE NOCHE (*Cestrum parqui*, Fam. Solanaceae):

Sus hojas contienen solasonina, gitogenina y digitonina.

2. PEYOTE CIMARRON (*Ariocarpus retusus*, Fam. Cactaceae):

De este cacto se ha aislado hordenina. Produce estados de esquizofrenia experimental.

3. JUSTICIA (*Justicia pectoralis*, var. *stenophylla*, Fam. Acanthaceae):

Sus hojas pulverizadas se añaden al polvo de *Virola*, en las regiones del Orinoco y del

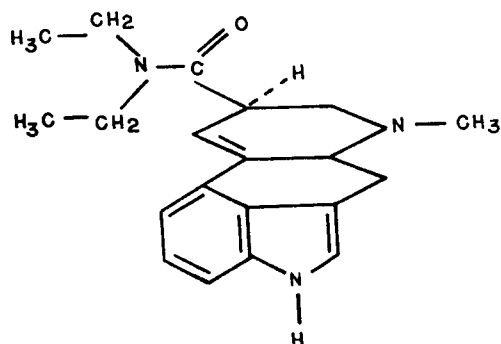


Fig. 19-15. L.S.D

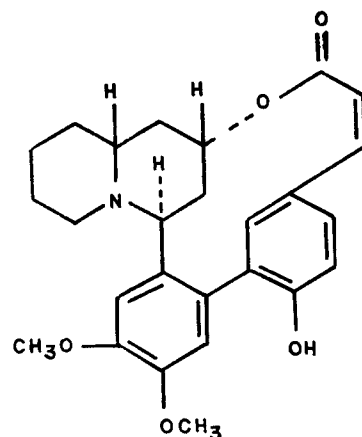


Fig. 19-16. Criogenina

Río Negro. De ellas se ha aislado la N,N-dimetil triptamina.

En la tabla 19-1 presentamos una lista de especies abundantes en suelo venezolano, que

se han reportado ser utilizadas en medicina folklórica para el tratamiento de alteraciones del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) o para desencadenar trastornos de conducta.

TABLA 19-1:

ESPECIES REPORTADAS PARA EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL S.N.C.
O PARA DESENCADENAR TRASTORNOS DE CONDUCTA

ESPECIE	NOMBRE COMUN	FAMILIA	EVIDENCIAS OBSERVADAS
<i>Abrus precatorius</i>	Peonía (h) (s)	Leguminosae	Estimulantes del S.N.C. Produce convulsiones tetánicas
<i>Annona squamosa</i>	Riñón (h)	Annonaceae	Remedio antiepiléptico
<i>Argemone mexicana</i>	Cardo santo (fr, s)	Papaveraceae	Narcótico
<i>Artemisia absintium</i>	Ajenjo (h)	Compositae	Narcótico
<i>Anthurium crasservium</i>	Lengua e'vaca (h)	Araceae	Alucinógena
<i>Aristolochia odoratissimum</i>	Raíz de mate (r)	Aristolochiaceae	Convulsiones y parálisis
<i>Aspidosperma Cuspa</i>	Cuspa (c)	Apocinaceae	Alucinógena
<i>Arrabidaea chica</i>	Chica (h)	Bignoniaceae	Alucinógena
<i>Althernanthera amoena</i>	Té de borrachera (h)	Amarantaceae	Alucinógena
<i>Anthodiscus obovatus</i>	Curate silvestre	Caryocaraceae (c, h)	Alucinógena
<i>Anguria umbrosa</i>	Mata culebra (h) (fr)	Cucurbitaceae	Intoxicante, depresiva
<i>Bidens pilosa</i>	Cadillo (h)	Compositae	Inebriántica
<i>Blighia sapida</i>	Merey del diablo (Fr, s)	Sapindaceae	Hipertemia, convulsiones
<i>Brunfelsia americana</i>	Borrachera (h)	Solanaceae	Alucinógena
<i>Caesalpinia pulcherrima</i>	Clavellina (r)	Leguminosae	Estimulante del S.N.C.
<i>Clorodendrum glabrum</i>	Hettensia silvestre (h)	Verbenaceae	Anticonvulsionante Depresor del S.N.C

ESPECIE	NOMBRE COMUN	FAMILIA	EVIDENCIAS OBSERVADAS
<i>Clitadum suranimese</i>	Matagusano (t, h)	Compositae	Estupefaciente
<i>Coriaria thymifolia</i>	Tisis (fr)	Coriariaceae	Alucinogena
<i>Crataeva religiosa</i>	Toco (c)	Capparidaceae	Anticonvulsinante
<i>Caryocar gracile</i>	Jigua (s)	Caryocaraceae	Alucinogena
<i>Coleus blumei</i>	Corazón de hombre	Labiatae	Oxitocica y estimulante
<i>Cissus erosus</i>	Mano de sapo (h)	Vitaceae	Narcótico
<i>Cardiospermum halicacabum</i>	Farolito de la Virgen (s)	Sapindaceae	Estimulante del SNC
<i>Cestrum alternifolium</i>	Dama de noche (h, f)	Solanaceae	Narcótica
<i>Cymbopogon citratus</i>	Malojillo (h)	Gramineae	Antiepileptica
<i>Capparis linearis</i>	Gatillo (fr)	Capparidaceae	Antiepileptica
<i>Desmodium asperum</i>	Pepapega (h)	Leguminosae	Anticonvulsinante
<i>Dioscorea bulbifera</i>	Ñame de mata (t)	Dioscoreaceae	Depresor del SNC
<i>Duranta repens</i>	Garbancillo (fr)	Verbenaceae	Narcótica
<i>Datura arborea</i>	Nongué blanco (h, fl, fr)	Solanaceae	Alucinogena
<i>Duroia genipoides</i>	Carutillo (fr)	Gramineae	Alucinogena
<i>Erythrina velutina</i>	Bucare (s)	Leguminosae	Alucinogena
<i>Fagara macrophylla</i>	Mapurite (c)	Rutaceae	Narcótica
<i>Hymenaea stigonocarpa</i>	Cojón de verraco (resina)	Leguminosae	Alucinogena
<i>Himatanthus bracteata</i>	Amapola (h)	Apocinaceae	Alucinogena
<i>Indigofera pascuorum</i>	Añil (h)	Leguminosae	Anticonvulsinante
<i>Justicia caracasana</i>	Curia (c)	Acanthaceae	Narcótica
<i>Lycium ferocissimum</i>	Espinito (fr)	Solanaceae	Narcótica
<i>Lobelia xalapensis</i>	Santa Lucía (h)	Lobeliaceae	Alucinogena
<i>Lonchocarpus pictus</i>	Majomo (c)	Leguminosae	Alucinogena
<i>Leonotis leonorus</i>	Molinillo (h)	Labiatae	Narcótica
<i>Malouetia furfuraceae</i>	Guachamacá (h)	Apocinaceae	Alucinogena
<i>Nerium Oleander</i>	Rosa de berberia (h, c)	Apocinaceae	Anticonvulsinante
<i>Nymphaea caerulea</i>	Marite (fl)	Nymphaeaceae	Narcótica
<i>Ocotea glomerata</i>	Laurel negro (h)	Lauraceae	Alucinogena
<i>Paspalum scrobiculatum</i>	Gamelote (h)	Gramineae	Narcótica
<i>Physalis angulata</i>	Topotopo (r, h)	Solanaceae	Narcótica
<i>Psychotria microdon</i>	Cachimbo (c, h)	Rubiaceae	Narcótica
<i>Pentaclethra macroloba</i>	Mulato (h)	Leguminosae	Narcótica
<i>Palicourea petiolaris</i>	Café de monte (s)	Rubiaceae	Alucinogena
<i>Paullinia pinnata</i>	Bejuco de zarcillo (r, s)	Sapindaceae	Paralizante del SNC
<i>Phytolacca americana</i>	Ombú (r, h)	Phytolacaceae	Narcótica

ESPECIE	NOMBRE COMUN	FAMILIA	EVIDENCIAS OBSERVADAS
<i>Philodendron haematinum</i>	Majomo (h)	Araceae	Alucinógena
<i>Rauwolfia cenences</i>	Boboró (r)	Apocinaceae	Sedante del S.N.C.
<i>Ruta graveolens</i>	Ruda (h)	Rutaceae	Narcótica
<i>Ryania dentata</i>	Guaricamo (r, h)	Flacourtiaceae	Narcótica
<i>Stapelia gigantea</i>	Estrella de Oriente (fl)	Asclepiadaceae	Alucinógena
<i>Sarcostemma vincinale</i>	Mavacure (h, s), (fr)	Loganiaceae	Narcótica
<i>Strychnos guianensis</i>	Barbasco (c)	Leguminosae	Narcótica
<i>Tephrosia toxicaria</i>	Retama (s)	Apocinaceae	Narcótica
<i>Unonopsis veneficiourum</i>	Curare (h)	Annonaceae	Narcótica
<i>Vochysia ferruginea</i>	Saladillo (h)	Vochysiaceae	Alucinógena
<i>Virola surinamensis</i>	Cuajo morichalero (c, h)	Myristicaceae	Alucinógena
<i>Xylopia aromatica</i>	Malagueta (h, s)	Annonaceae	Narcótica

PROBLEMAS:

1. Señale la relación del Género *Claviceps* con la Familia Convolvulaceae, en cuanto a la presencia de sustancias psicoactivas.
2. ¿Cuál es el vínculo entre las sustancias aromáticas de la nuez moscada y las anfetaminas?
3. Documentese en lo tocante a la acción de la marihuana sobre los genes.
4. Investigue acerca de la interrelación de los mecanismos cerebrales y la actividad de los psicofármacos.
5. Obtenga información concerniente a alucinógenos sintéticos.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. AGURELL, S. Cacataceae alkaloids. *Lloydia*, 32: 206 (1969).

2. ALBORNOZ, A. Especies vegetales en Venezuela, posibles fuentes de drogas psicotomiméticas. *Rev. ColFar*, 6: 16-19 (1974).
3. COROTHIE, E. y T. NAKANO. Constituents of the bark of *Virola sebifera*. *Planta Médica*, 17: 184-189 (1969).
4. CUATRECASAS, J. Phychotomimetic compounds from higher plants. *Lloydia*, 30: 23-28 (1967).
5. FARNSWORTH, N. R. Hallucinogenic plants. *Science*, 162: 1086-1092 (1968).
6. GESSNER, P. K. Behavioral affects of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine, other triptamines and L.S.D. *Am. J. Physiol*, 203: 167-172 (1962).
7. KAPADIA, G. J. The chemistry of peyote alkaloids. *Lloydia*, 36: 9-35 (1973).
8. MECHOULAM, R. Chemical basis of hashish activity. *Science*, 169: 611-612 (1970).
9. NARANJO, P. Drogas psicotomiméticas y bioquímica de la mente. *Terapia*, 15: 2 (1970).
10. SCHULTES, R. E. Hallucinogens of plant origin. *Science*, 163: 245 (1969).
11. TYLER, V. E. The Physiological properties and chemical constituent of some habit-forming plants. *Lloydia*, 29: 275-291 (1966).

—oOo—

Sintomatología evidenciada en la intoxicación por consumo de drogas psicoactivas.

CAPITULO 20

**AGENTES
NATURALES
CON
ACTIVIDAD
ANTITUMORAL**



La Vinca rosea L. (*Catharanthus roseus* G. Don) es cultivada en los jardines de diferentes latitudes. Investigada experimentalmente como posible hipoglucemiante, se logro aislar de sus hojas agentes antineoplásticos de gran utilidad clínica

I. INVESTIGACION

Desde hace muchos años son conocidas las propiedades antitumorales de diversas plantas medicinales. Merecen especial mención los *Solanum*, los líquenes, el podofilo, el muérdago, microorganismos productores de antibióticos, los corales, el ácido elágico de las cortezas vegetales, etc.

Las investigaciones que se adelantan en instituciones científicas para obtener sustancias inhibitoras de tumores, cada día se acrecentan. La estrategia seguida en este proceso consiste en fraccionar el extracto total obtenido a partir de un órgano vegetal, y cada fracción es individualmente sometida a pruebas biológicas (antes de caracterizar cada constituyente) procurando separar y elucidar solamente aquellas fracciones activas. Fig. 20.1. Casi siempre, estas fracciones recolectadas, además de propiedades antitumorales exhiben otros tipos de actividad: hipoglucémica, neurotóxica, hipotensora, diurética, fungicida, antiviral, etc.

Con respecto al mecanismo de acción de estas sustancias antineoplásicas, hay consenso en atribuir esta actividad a inhibición en la síntesis del ARN, mediante mecanismos diferentes. Las evidencias muestran que estos compuestos pueden actuar debido a una alquilación selectiva de grupos nucleofílicos en las enzimas que controlan la división celular. Así, muestran centros altamente electrofílicos, como carbonilos que forman parte de un éster o lactona, epóxidos o carbinolamidas.

La investigación que se lleva a cabo en an-

tineoplásicos también ha servido para beneficiar el desarrollo de otras áreas tales como la síntesis orgánica de sustancias de una posible mayor potencialidad, y el estudio de los mecanismos de acción envueltos en el crecimiento y control de neoplasmas.

II. CLASIFICACION

En la última década, se han sintetizado miles de agentes quimioterápicos o se han modificado los patrones moleculares fabricados por la naturaleza. En las líneas siguientes pretendemos examinar las clases de compuestos de origen natural de mayor interés, ya que es imposible dar a conocer todo el esfuerzo realizado en la búsqueda de sustancias antineoplásicas o citotóxicas.

A. ALCALOIDES

1. INDOLICOS DIMERICOS:

El género *Catharanthus* (Fam. Apocynaceae) está constituido por diversas especies, tales como *C. roseus*, *C. lanceus*, *C. trichophyllus*, *C. longifolius*, *C. pusillus* y *C. actitulus*. Son plantas originarias de Madagascar, pero distribuidas en todas las regiones, especialmente las de clima cálido y se les cultiva como plantas ornamentales.

La *C. roseus* produce unos 20 alcaloides dimericos siendo especialmente oncolíticos la leurocristina o vincristina (VCR) y la vincaleuocoblastina o vinblastina (VLB) las cuales se dispensan en el mercado farmacéutico. La di-

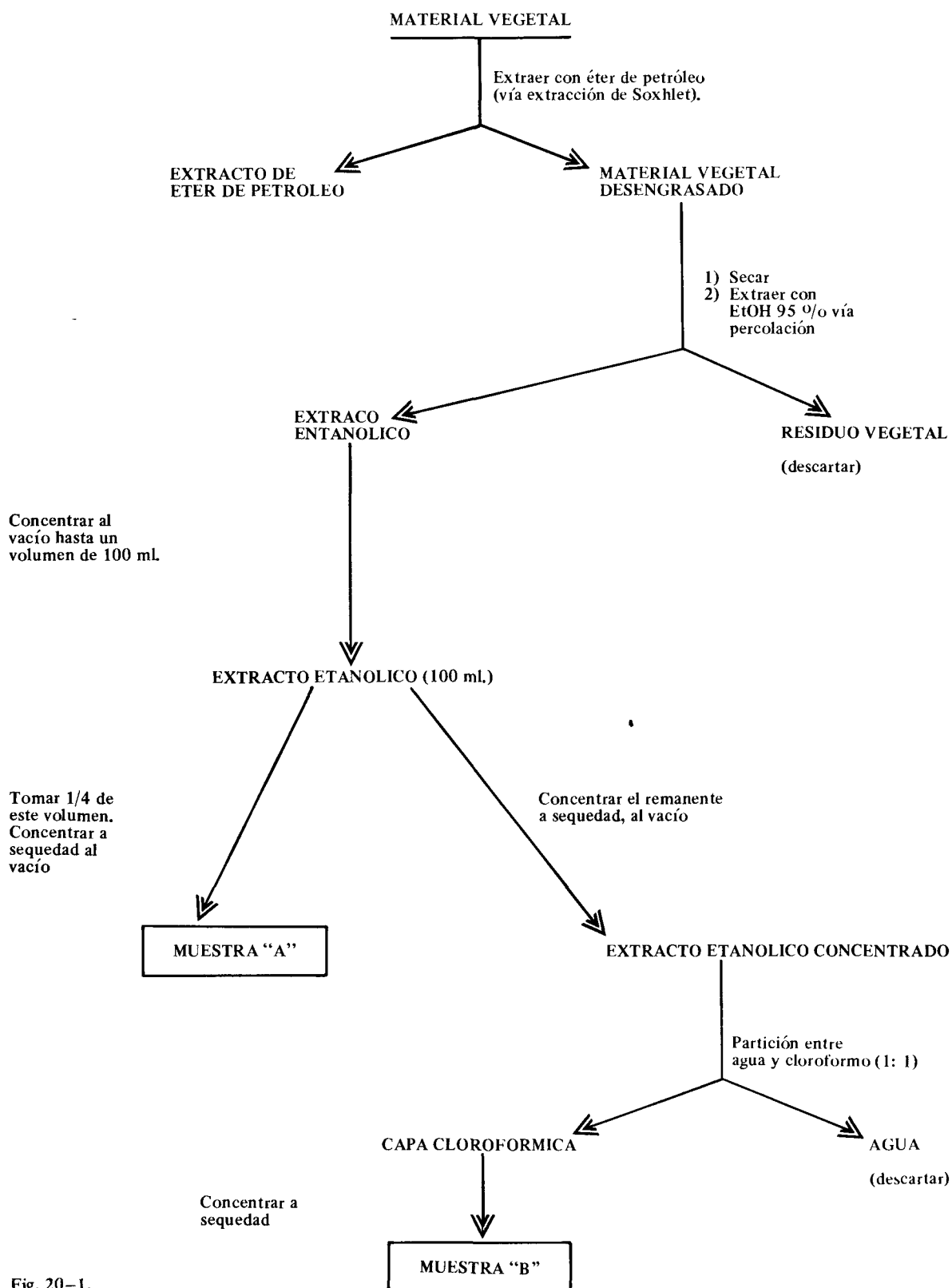


Fig. 20-1.

PREPARACION DE EXTRACTOS VEGETALES PARA DETERMINAR ACTIVIDAD ANTITUMORAL

ferencia estructural entre ambas, lo hace el reemplazo del grupo vindolin N-metil por el grupo N-formilo. La vincaleucoblastina está constituida por dos unidades: una mitad indolina (vindolina) y la otra mitad (16-carbometoxivelbanamina). Al unirse ambas se conecta el C-10 de la vindolina con el C-16 de la velbanamina, con el grupo 16-carboximetil de la unidad indólica, tomando una configuración beta (Fig. 20-2). La leurocristina se le utiliza para el tratamiento de la leucemia y el linfoma de Hodgkin. El sulfato de vincaleucoblastina se aplica en el corinepitelioma y en Hodgkin.

2. ISOQUINOLINICOS:

- La thalicarpina es una aporfina bencilisoquinolínica extraída del *Thalictrum minus subsp. elatum* (Fam. Ranunculaceae) planta ornamental de las regiones templadas. (Fig. 20-3A);
- La tetrandrina, se aísla de la *Cyclea peltata* (Fam. Menispermaceae). Fig. 20-3B, y
- A la emetina, mencionada en el Cap. 13, también se le ha comprobado propiedades oncolíticas.

3. PIRROLIZIDINICOS:

- Especies del género *Crotalaria* (Fam. Leguminosae), tales como *C. capensis*, *C. maypurensis*, *C. pterocaula* y *C. juncea*, conocidos en el norte de Venezuela como "maraquita", producen el alcaloide monocrotalina. (Fig. 20-4).

4. BENZOFENANTRIDINAS:

De la *Fagara zanthoxyloides* (Fam. Rutaceae), se extrae la fagaronina (Fig. 20-5). Este árbol, propio de las Antillas, Centro y Sur América es bastante hediondo y se le llama mapurite.

5. ALCALOIDES MISCELANEOS:

La acronycina, se separa de las cortezas de los árboles *Acronyctia baueri* y *Melicope fareana* (Fam. Rutaceae). Fig. 20-6A. La camptecina proviene de la corteza y madera del tronco de la *Camptotheca acuminata* (Fam. Nyssaceae), árbol propio de la China, que crece a orillas de ríos y zonas pantanosas. (Fig. 20-6B).

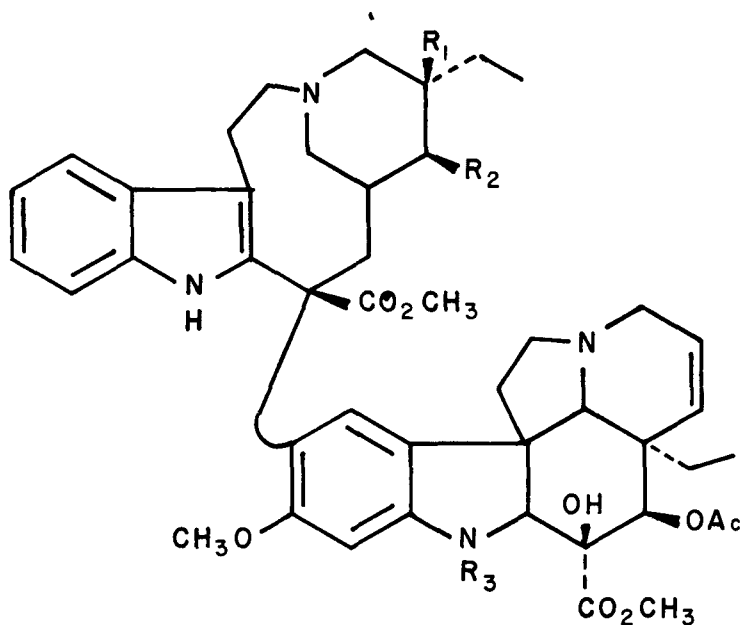


Fig. 20-2. Vinblastina y el alcaloide relativo Vincristina.

	R ₁	R ₂	R ₃
VCR	OH	H	CHO
VLB	OH	H	CH ₃

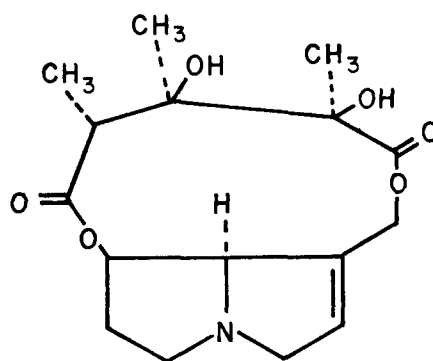
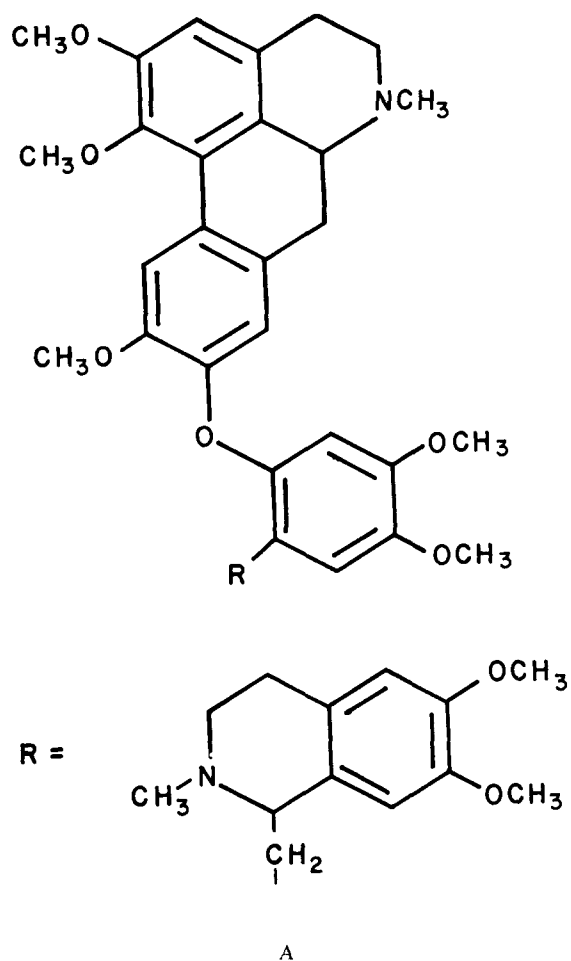


Fig. 20-4. Monocrotalina.

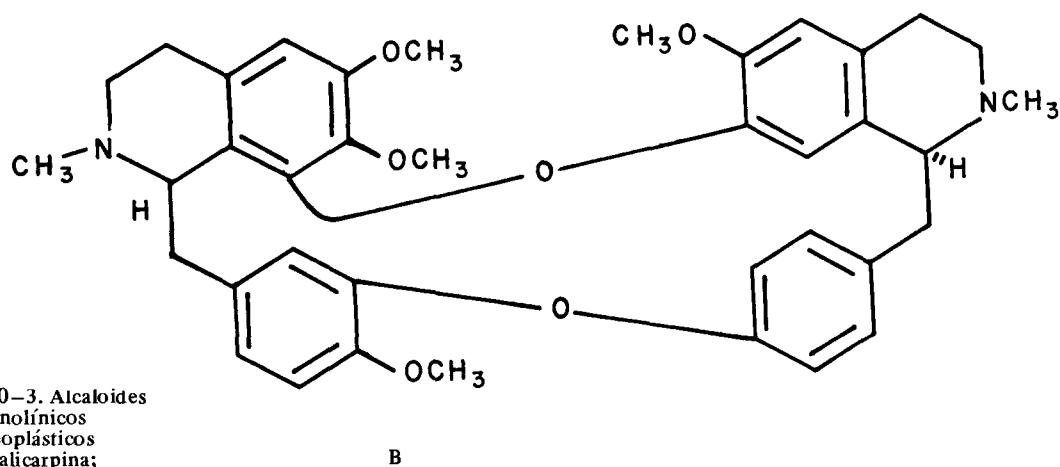


Fig. 20-3. Alcaloides
isoquinolínicos
antineoplásticos
A: Thalícarpina;
B: Tetrandrina.

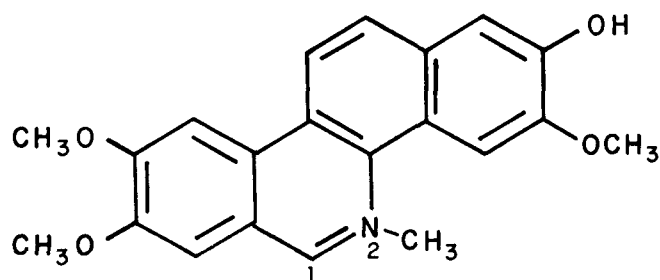


Fig. 20-5. Fagaronina.

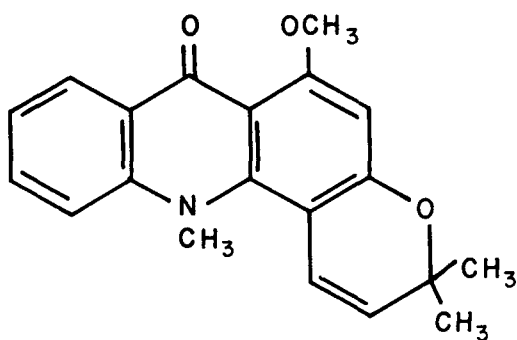


Fig. 20-6A. Acronycina.

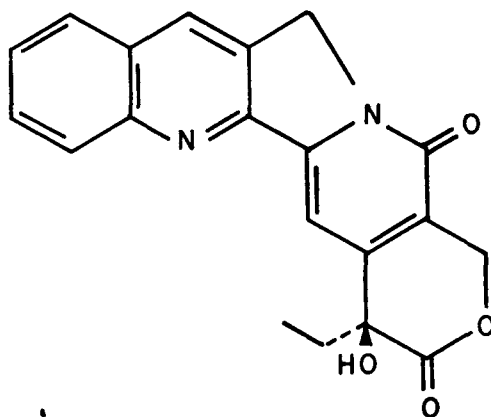


Fig. 20-6B. Camptotecina.

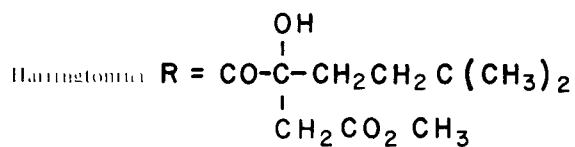
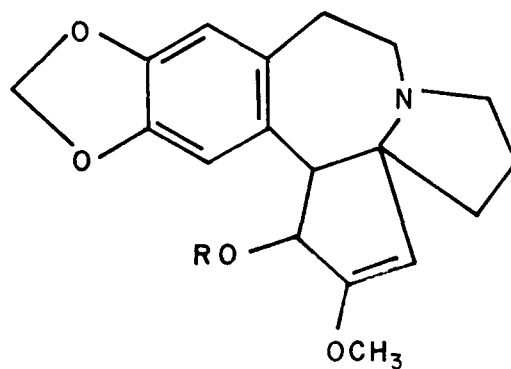


Fig. 20-6. Alcaloides miscelancos antitumorales:
A: Acronycina; B: Camptotecina; C: Harringtonina
y Celastrolaxina.

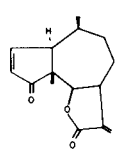
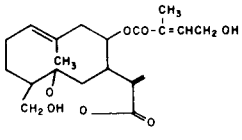
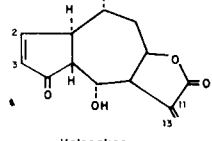
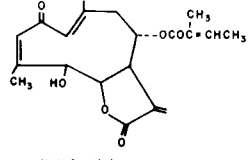
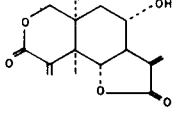
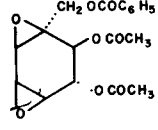
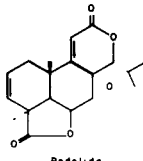
La cefalotaxina y la harringtonina son producidas por la *Cephalotaxus harringtonia* (Fam. Cephalotaxaceae). Fig. 20-6C.

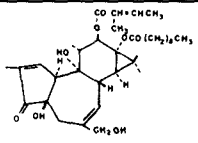
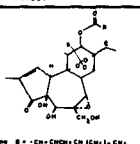
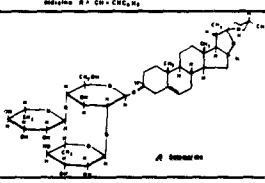
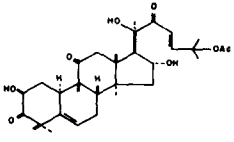
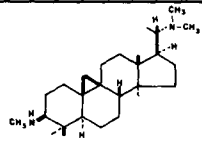
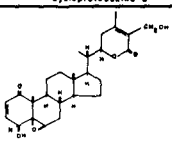
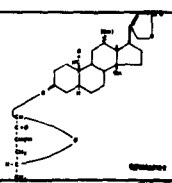
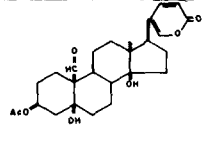
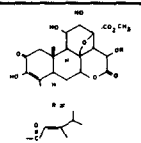
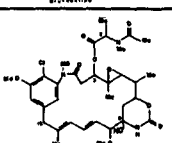
Del género *Colchicum*, se extraen la colchicina, la cual, juntos sus derivados demecolcina y 3-dimetilcolchinina, exhiben propiedades mitóticas. El primero de estos alcaloides, está referido en el Cap. 13.

B. OTROS GRUPOS DE SUSTANCIAS

La Tabla 20-1, resume las sustancias pertenecientes a otras clases de productos naturales que han sido ensayadas clínicamente con resultados halagadores.

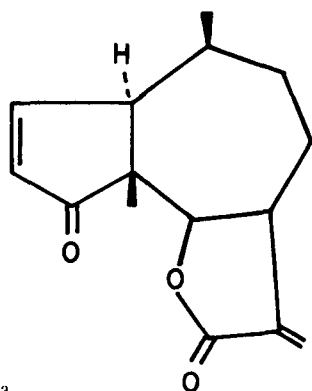
TABLA 20-1

SUSTANCIA	CLASE DE COMPUESTOS	ESPECIE VEGETAL	FAMILIA	ESTRUCTURA MOLECULAR
Ambrosina	Germacrenólido	<i>Hymenoclea salsola</i>	Compositae	 Ambrosina
Eupahysopina	Germacrenólido	<i>Eupatorium hyssopifolium</i>	Compositae	 Eupahysopina
Helenalina	Sesquiterpeno	<i>Helenium autumnale</i> var. <i>montanum</i>	Compositae	 Helenalina
Molefantinina	Sesquiterpeno	<i>Elephantopus mollis</i>	Compositae	 Molefantinina
Vernolepina	Sesquiterpeno	<i>Vernonia hymenolepis</i>	Compositae	 Vernolepina
Cretepóxido	Epóxido	<i>Croton macrostachys</i>	Euphorbiaceae	 Cretepóxido
Podolida	Dilactano	<i>Podocarpus</i> sp.	Taxaceae	 Podolida

SUSTANCIA	CLASE DE COMPUESTOS	ESPECIE VEGETAL	FAMILIA	ESTRUCTURA MOLECULAR
Forbol 12-tigolato 13 decanoato	Diterpeno	<i>Croton tiglium</i>	Euphorbiaceae	 Forbol
Gnididina Gniditrina y Gnidicina	Diterpenos	<i>Gnidia</i> sp.	Thymelaceae	 Gnididina R = -CH=CHCH=CH(CH₂)₄CH₃ Gniditrina R = -CH=CHCH=CH(CH₂)₃CH₃ Gnidicina R = CH=CHCH₂CH₃
β -Solamarina	Esteroides	<i>Solanum dulcamara</i>	Solanaceae	 β-Solamarina
Cucurbitacinas	Esteroides	<i>Marab oreganus</i>	Cucurbitaceae	 Cucurbitacina B
Cicloprotobuxina.C	Esteroides	<i>Buxus sempervirens</i>	Buxaceae	 Cicloprotobuxina C
Withaferina A	Esteroides	<i>Acnistus arborescens</i>	Solanaceae	 Withaferina A
Calotropina	Cardenólido	<i>Asclepias curassavica</i>	Asclepiadaceae	 Calotropina
Hellebrigenina	Cardenólido	<i>Bersama abyssinica</i>	Melanthaceae	 Acetato de hellebrigenina
Bruceantina	Quasinoide	<i>Brucea anthidysinterica</i>	Simaroubaceae	 Bruceantina
Maytansina	Macrólido	<i>Maytenus serrata M. ovatus Putterlickia verrucosa</i>	Celastraceae	 Maytansina

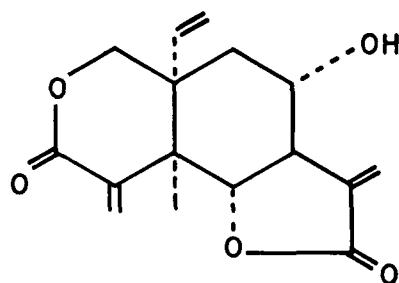
ESTRUCTURAS MOLECULARES DE LA TABLA 20 - 1.

1



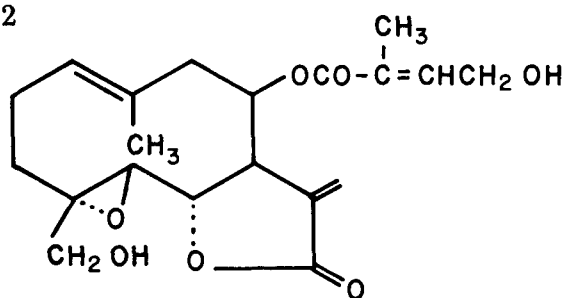
Ambrosina

5



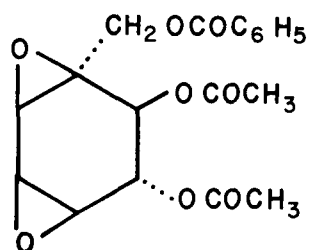
Vernolepina

2



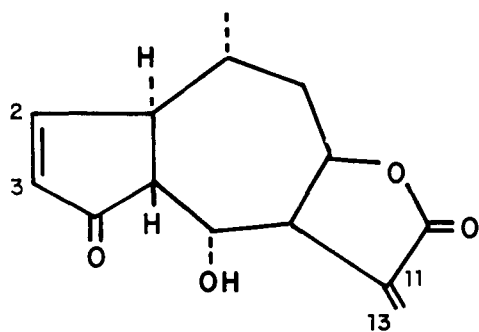
Eupahysopina

6



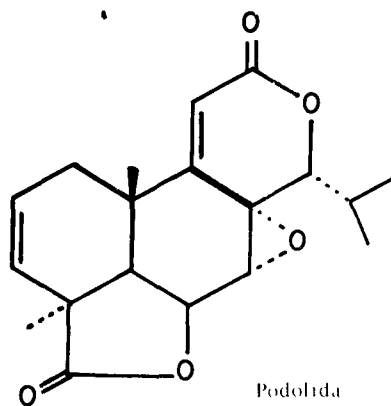
Crotepoxido

3



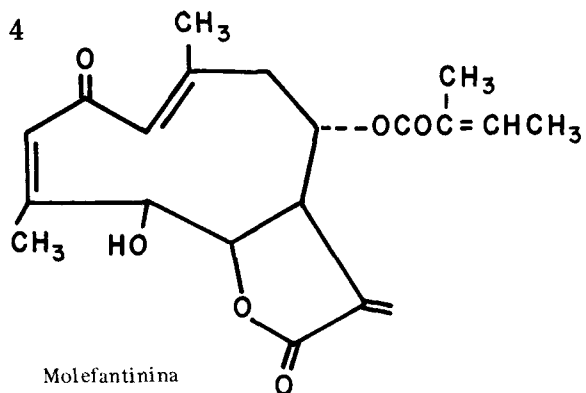
Helenalina

7



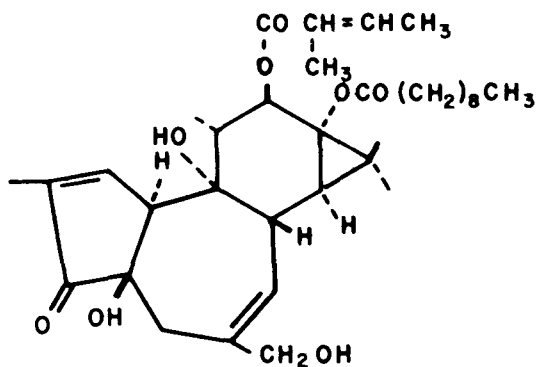
Podolida

4



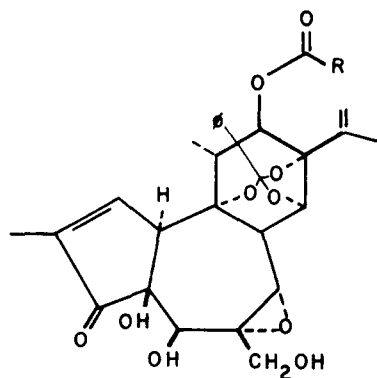
Molefantinina

8



Forbol

9

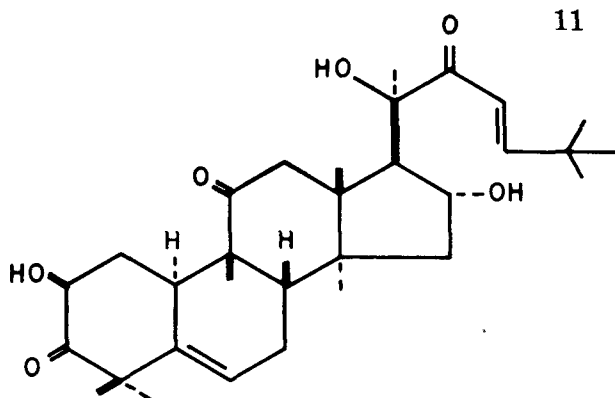


Gnididina: $R = -CH=CHCH=CH(CH_2)_4CH_3$

Gniditrina: $R = -CH=CH(CH=CH)_2(CH_2)_2CH_3$

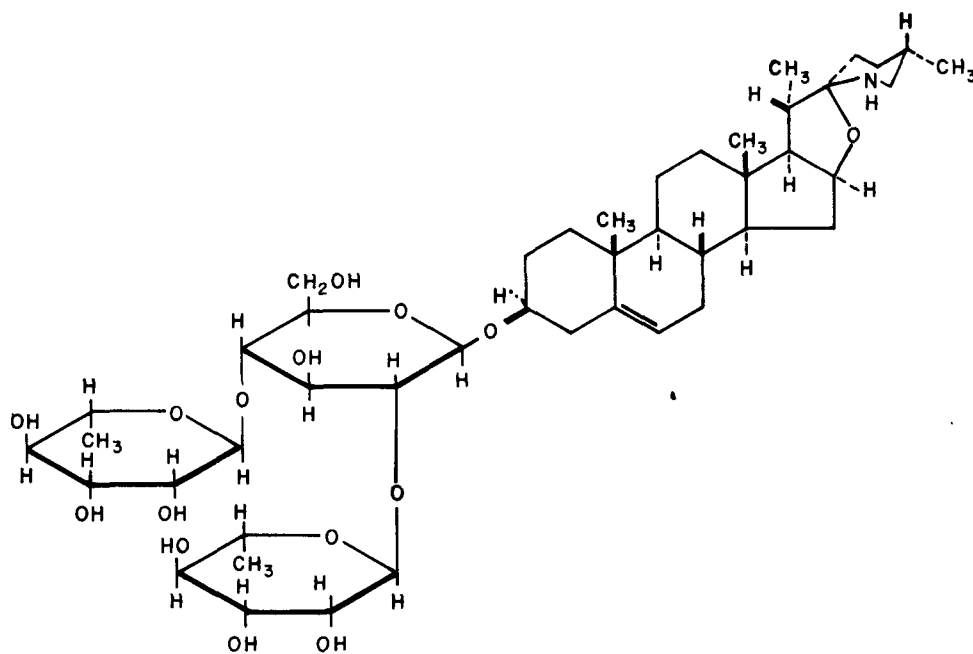
Gnidicina: $R = CH=CHC_6H_5$

11



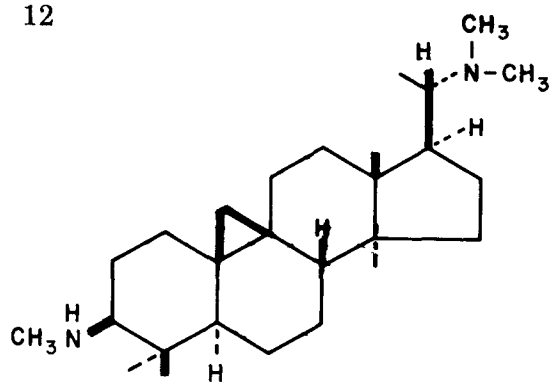
Cucurbitacina B

10



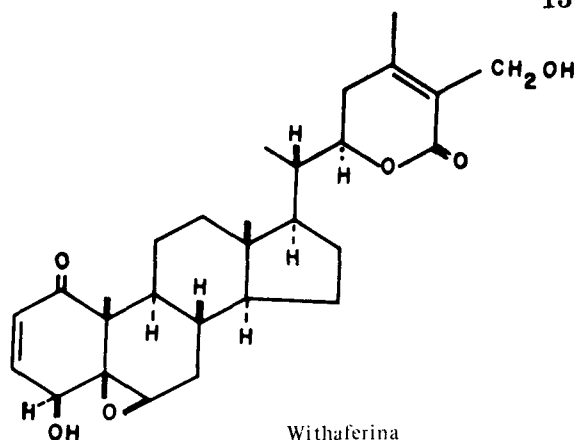
β -Solamarina

12



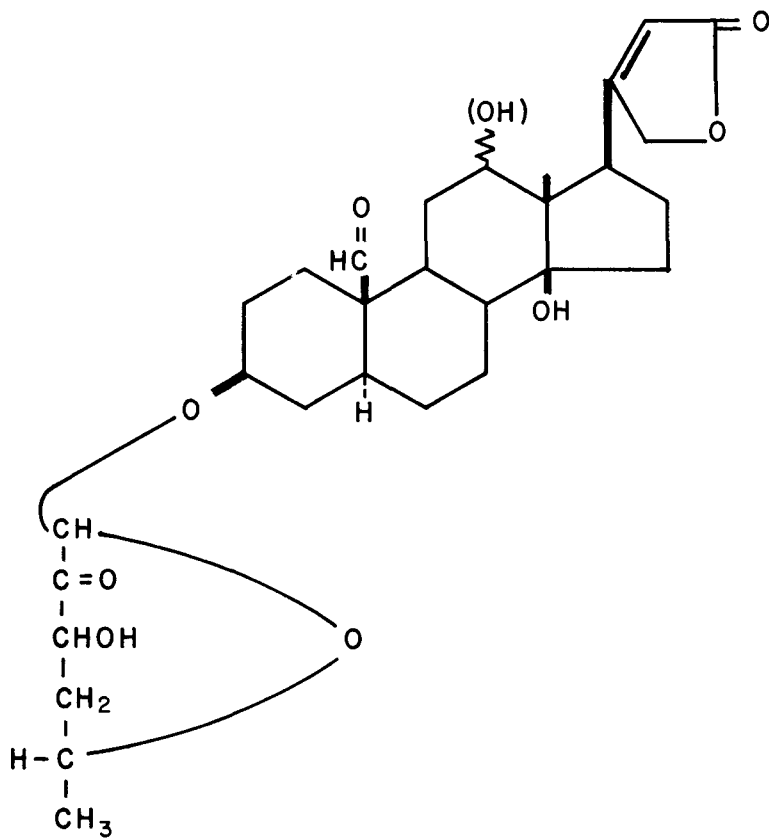
Cycloprotobuxina C

13



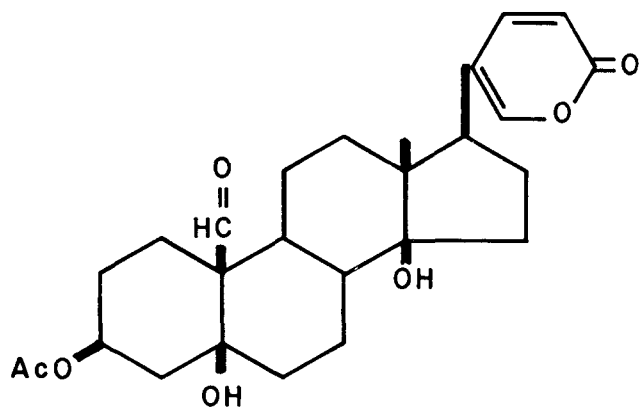
Withaferina

14



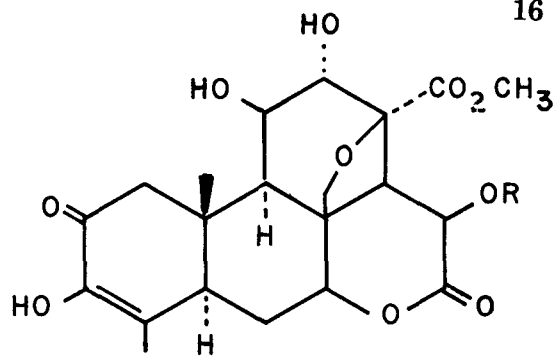
Calotropina

15

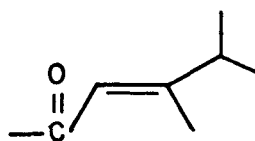


Acetato de hellebrigenina

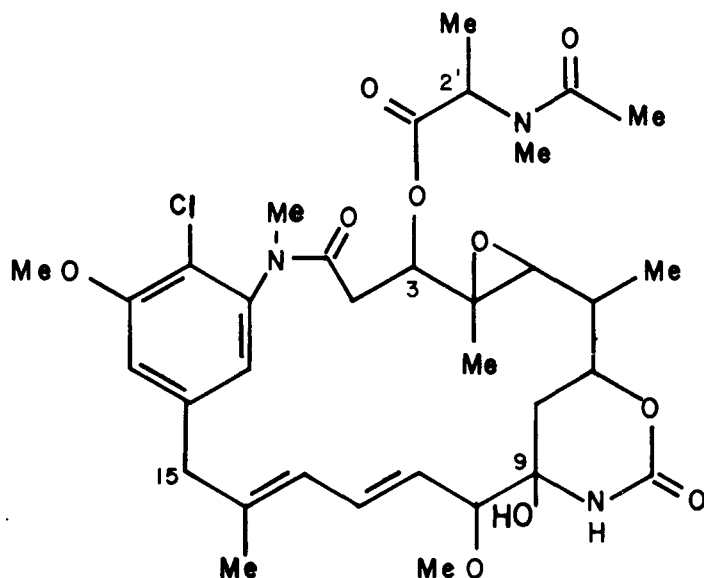
16



R =



Bruceantina



Mavtasina

PROBLEMAS:

1. ¿Qué diferencia novedosa presenta el enfoque actual administrado a la investigación de antitumorales, con respecto al enfoque clásico en la investigación de productos naturales?
2. ¿Cuáles son las áreas vitales de la investigación científica que se han estimulado con la búsqueda y el estudio de agentes antitumorales?
3. Mencione algunos fitofármacos conocidos desde hace mucho tiempo, que últimamente han mostrado actividad antitumoral.
4. Mencione tres grupos o clases de productos naturales y tres familias botánicas, que han mostrado ser significativos o clínicamente eficaces como antitumorales.
5. Defina:
 - a) Agente citotóxico;
 - b) Inhibidor tumoral;
 - c) Antineoplásico, y
 - d) Carcinógeno.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. CORDELL, G. A. "Recent Experimental and

Clinical data concerning antitumor and cytotoxic agents from plants". En H. Wagner: *New Natural Products and Plant Drugs*. Springer-Verlag, 1977.

2. DANIELLI, B. Recenti acquisizioni nel campo degli antitumorali di origine vegetale. Parte II. *Fitoterapia*, 42: 94-120 (1971).
3. FARNSWORTH, N. R. Biological and phytochemical evaluation of plants. I. Biological test procedures and results from two hundred accessions. *Lloydia*, 29: 101-122 (1966).
4. HARTWELL, J. L. Antineoplastic principles in plants: recent developments in the field. *Advan. Pharmacol. Chemoter.*, 7: 117-209 (1969).
5. JEWERS, K. Naturally occurring antitumor agents. *Progr. Med. Chem.*, 9: 1-63 (1973).
6. KUPCHA, S. M. Antileukemic principles isolated from Euphorbiaceae plants. *Science*, 191: 571-572 (1976).
7. MESSMER, W. M. Fagaronina, a new tumor inhibitor isolated from *Fagara zanthoxyloides* Lam. (Rutaceae). *J. Pharm. Sci.*, 61: 1858 (1972).
8. POTIER, P. Partial synthesis of vinblastine-type alkaloids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 670-671 (1975).
9. Proceeding of the 16th Annual Meeting of the Society for Economic Botany: "Plants and Cancer". *Cancer Treatment Reports*, 60 (1976).
10. WEISS, S. G. Potential anticancer agents. II: Antitumor and cytotoxic lignans from *Linum album* (Linaceae). *J. Pharm. Sci.*, 64: 95-98 (1975).

CAPITULO 21

**PLANTAS
TOXICAS**



El tabaco da placer y también sufrimiento y muerte. La acción nociva está potencializada por factores tales como herencia, estado emocional, alimentación y tipo de actividad desarrollada del individuo fumador. Sir Walter Raleigh, en su libro "Descubrimiento del grande y bello Imperio de Guyana acaecido en 1595", hablaba de los regalos de la Naturaleza a los nativos del Nuevo Mundo, uno de los cuales es el tabaco.

I. DEFINICION

Planta tóxica o venenosa es aquella que, bajo ciertas condiciones, en contacto con la piel o ingerida, tiene efectos nocivos o causa la muerte no por una acción puramente mecánica sino debido a principios químicos.

II. TIPOS DE TOXICOS

Pueden considerarse, en líneas generales, tres tipos de tóxicos: irritantes, selectivos y acumulativos.

a) IRRITANTES:

Provocan la inflamación de los tejidos con los cuales se han puesto en contacto, pero preferentemente la piel y las membranas de revestimiento de la boca, estómago e intestinos.

b) SELECTIVOS:

Absorbidos los tóxicos por la sangre, circulan por todo el organismo, afectando con mayor intensidad a las células de determinados tejidos. Los tóxicos selectivos que atacan al cerebro y a la médula espinal pueden provocar parálisis o trastornos en las funciones de los órganos relacionados con las zonas lesionadas del cerebro o la médula (*acción central*).

La *acción directa* de los tóxicos selectivos, está dada sobre cualquier órgano que afecte (corazón, vasos, estómago, hígado, etc.).

c) ACUMULATIVOS:

Hay tóxicos que son excretados lentamente por los riñones y a los que el hígado no detoxica; pequeñas dosis del mismo, acumuladas periódicamente con regularidad, pueden manifestarse por síntomas repentinos. La recuperación y la convalecencia son muy lentos en las personas que han sufrido los efectos de tóxicos acumulativos.

III. SUSCEPTIBILIDAD A LAS PLANTAS VENENOSAS

La irritabilidad como respuesta a los efectos de las plantas tóxicas difiere entre las personas y entre los animales, diferencia que depende de la constitución física u orgánica, del estado de salud psíquica y la idiosincrasia de las primeras y de los jugos digestivos y de la capacidad de digestibilidad de los segundos.

Asimismo, hay que tener en cuenta que muchas plantas que se tienen como alimenticias pueden ser letales en ciertos momentos de su crecimiento o de su preparación para el consumo. Por ejemplo, la avena que crece en suelos abundantes en nitrato de potasio, sus hojas y tallos pueden matar a los animales que coman pequeñas cantidades de ellos. La papa o patata, expuesta a la luz para que adquiera un color verdoso, acumula sustancias tóxicas. Los nabos, mantenidos mucho tiempo en su agua de cocción, pueden causar trastornos. La yuca o maniot, si no se le trata convenientemente para preparar el casabe puede conservar trazas de ácido cianhídrico.

IV. VARIACIONES EN LA TOXICIDAD DE LAS PLANTAS

La cantidad de tóxicos acumulados en las plantas depende de las particularidades del crecimiento de éstas: suelo, clima, altitud, estación del año, etc. Las sustancias tóxicas no se distribuyen uniformemente en todos los órganos vegetales, variando su acumulación en las raíces, los frutos, tallos y hojas. La fase de crecimiento también es factor importante, ya que muchas plantas son venenosas sólo en la época de floración y cuando tienen frutos.

V. CLASIFICACION

Para nuestro enfoque didáctico, las plantas venenosas las clasificamos en dos grandes grupos: Hongos o Setas y Plantas Superiores.

A. HONGOS O SETAS

Están localizados dondequiera haya suficiente materia orgánica de sustento, especialmente suelos con humus, sobre todo en las zonas tropicales y templadas.

La gran mayoría de los hongos venenosos y alucinógenos pertenecen a la clase de los Basidiomycetos. Los géneros de las setas venenosas consideradas en este Capítulo, *Amanita*, *Conocybe*, *Psilocybe*, *Panaeolus* y *Stropharia* están incluidos en la familia Agaricaceae, la que en sentido muy amplio, se distingue porque sus órganos reproductores tienen forma de paraguas.

Las setas pueden clasificarse, según las modalidades de la intoxicación, en varias categorías:

1. INTOXICACIONES MUSCARINICAS:

Caracterizadas por trastornos digestivos, salivación, hipersecreción nasal, disnea, parálisis muscular y bradicardia.

Se les atribuyen a las especies *Amanita muscaria* y *A. pantherina*; a los géneros *Inocybes*, *Clitocybes* y *Hebeloma*.

El agárico (*A. muscaria*) es un hongo de la región norte de Europa y Asia. Desde el siglo XVIII se le conocen sus propiedades

intoxicantes, utilizándose como inebriante en orgías frenéticas.

Los efectos fisiológicos y psíquicos de este hongo varían según el consumidor. La intoxicación comienza a los quince minutos de la ingestión, con temblores de las extremidades y convulsiones, seguido de euforia, alucinaciones visuales y danza frenética, terminando en sueño profundo.

Los principales activos aislados de la *A. muscaria* son (Fig. 21-1):

- a) Muscarina, con propiedades colinérgicas;
- b) Acido iboténico, un "switerton" presente en la forma racémica, considerado el constituyente de mayor actividad;
- c) Muscimol, que se forma en el proceso de extracción por descomposición del ácido iboténico y es cinco veces más potente que éste. Experimentalmente produce pérdida de la relación espacial y del tiempo, disturbios visuales y auditivos, calambres musculares, mareos, fatigas y sueño. Sin embargo, no crea una psicosis genuina como lo hace el LSD;
- d) Muscazona, es un aminoácido racémico.

2. INTOXICACIONES FALOIDINICAS:

Causadas por toxinas ciclopeptídicas de las amanitinas α , β y γ y la faloidina (Fig. 21-2), contenidas en las especies *Amanita phalloides*, *A. verna* y *A. virosa*.

Los síntomas que presentan son: incubación tardía (6-48 horas), trastornos gastrointestinales, vómitos dolorosos, diarrea fétida, deshidratación, oliguria, calambres, adinamia profunda y muerte por asfixia. El 50% de los casos son mortales en unos cinco días.

3. SINDROMES PARAFALOIDICOS:

Parecidos a los anteriores, pero además producen destrucción de las células renales. Son producidos por los hongos *Lepiota helveola* y *Cortinarius orellanus*.

El envenenamiento se caracteriza por un período de latencia sumamente prolongado, variando de 3 a 15 días, a partir de la ingestión de la seta. Primero se experimenta una sed ardiente e intensa y después sobrevienen trastornos gastrointestinales, cefaleas, dolor en las

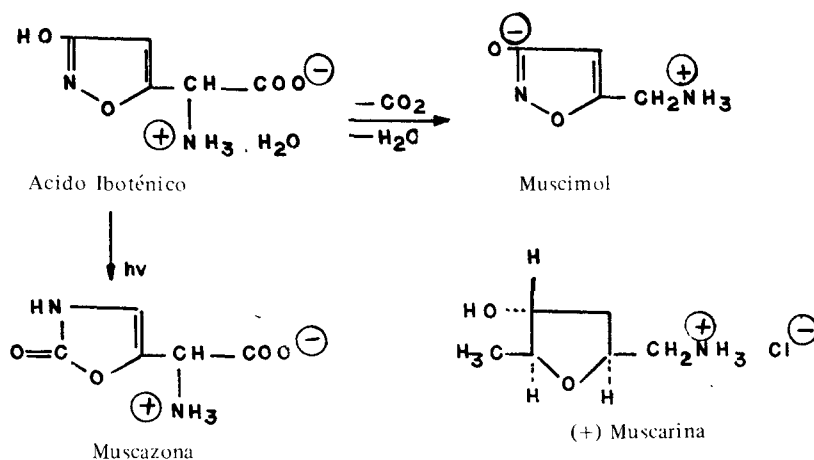


Fig. 21-1. Principios activos aislados del Agárico (*A. muscaria*).

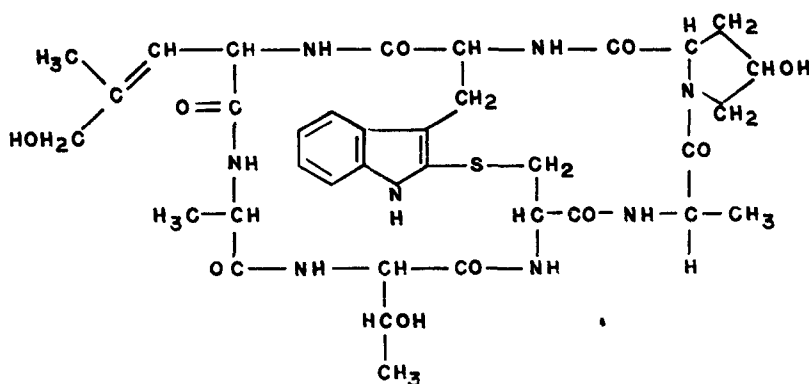


Fig. 21-2. FALOIDINA

extremidades, espasmos y pérdida del conocimiento. En los casos graves se observan lesiones renales que pueden conducir a la muerte, semanas después.

4. INTOXICACIONES INCONSTANTES o CONDICIONALES:

Así denominadas, porque los síntomas sólo se presentan en aquellas personas susceptibles a dichos hongos, o que producen intoxicaciones cuando se ingieren crudos. Pueden presentarse acciones deletéreas, shocks idiosincrásicos, hemólisis, etc.

A este grupo pertenecen las especies *Gyromitra esculenta*, *G. infula*, *Coprinus atramentarius* y *Leucocoprinus morgani*.

La giromitrina es muy volátil y esencialmente hepatotóxica, aunque los síntomas de envenenamiento no son tan severos como los pro-

prios de la *Amanita*. Hay un período de latencia mínimo de 6 a 10 horas entre la ingestión de la *Gyromitra* y la aparición de los síntomas.

La ingestión del *C. atramentarius* y el inmediato consumo de alcohol ocasiona, por lo menos en ciertos individuos, síntomas que se asemejan al síndrome del alcohol-disulfiram.

Los síntomas, que aparecen entre treinta minutos a dos horas después de ingeridas las setas y el alcohol, incluyen enrojecimiento de la tez, palpitaciones, disnea, hiperventilación y taquicardia.

5. INTOXICACIONES GASTROINTESTINALES ATENUADAS:

Causan indigestión, náuseas y diarrea. Producidas por *Boletus satanas*, *Tricholoma tigris*

num, *Entoloma rhodopolium* y *Plerotus olearius*.

6. PSICOTONICOS
o PSICOANALEPTICOS:

Producen cierto cuadro histérico y son consumidos como afrodisíacos; tal es el caso de *A. muscaria*, ya descrita y la *A. pantherina*.

7. HONGOS ALUCINOGENOS
o PSICODISLEPTICOS:

Encontramos aquí especies del género *Psilocybe*, y entre éstas, el *Ps. mexicana*, *Ps. caeruleus*, *Ps. Hoogshageni*, *Ps. semperviva* y *Stropharia cubensis*. (Ver Cap. 19).

8. AGENTES DEL ERGOTISMO:

Causantes del "Fuego de San Antonio" o "mal ardiente", enfermedad caracterizada por

la gangrenación de los miembros, alucinaciones, dolores generalizados y convulsiones.

El *Claviceps purpurea* o Ergot, que parasita los granos del Centeno, es rico en alcaloides polipeptídicos, responsables de dicha acción. (Ver Cap. 13).

B. PLANTAS SUPERIORES

La literatura que cubre este aspecto de la Farmacognosia y la Toxicología, es muy extensa. Por esta razón hemos resumido y seleccionado en la Tabla 21-1 aquellas especies que, por constatación del autor o de fuentes autorizadas, se sabe que en Venezuela han causado problemas de intoxicación.

Demás está decir, que la investigación fitoquímica y farmacológica de la mayoría de estas plantas venenosas ha sido escasa o nula, razón por la cual muchos datos suministrados en dicha tabla ameritan una revisión y evaluación con criterio riguroso.

TABLA 21-1
PLANTAS TOXICAS COMUNES EN VENEZUELA

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Yuquillo Coralito	<i>Asclepias curassavica</i> Asclepiadaceae	Hojas Raíz	Asclepiadina (glic)	Náusea, salivación, vómito, diarrea. Abortivo.
Cardosanto	<i>Argemone mexicana</i> Papaveraceae	Flor Semilla	Berberina y Protopina (alcaloides)	Díscnea, trastornos cardiovasculares, cistitis, hipotensión. Narcótico.
Pilón	<i>Andira inermis</i> Leguminosae	Corteza Semillas	Andirina (alcaloides)	Fiebre, vómito y delirio.
Bejuco de Peonía	<i>Abrus precatorius</i> Leguminosae	Semillas	Abrina (Fitoalbúmina aglutinante, químicamente relacionada con venenos de serpientes).	Náuseas, vómitos, temblores, debilidad, cólico y diarrea severa.
Merey	<i>Anacardium occidentale</i> Anacardiaceae	Semilla	Oleoresina: Contiene ácido anacárdico y cardol.	Dermatitis por contacto.
Merey del Diablo	<i>Blighia sapida</i> Sapindaceae	Paredes del fruto inmaduro Semilla	Hipoglicinas A y B	La ingestión del fruto produce un síntoma conocido como "enfermedad del vómito" que se caracteriza por una marcada hipoglicemia.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Cicuta	<i>Conium maculatum</i> Umbelliferae	Frutos Hojas	Coniina, conidrina, Coniceina (alcaloides)	Salivación, parálisis de extremidades, náuseas, respiración difícil, contracción tetánica. Tratamiento: eméticos, respiración artificial.
Algodón de Seda	<i>Calotropis procera</i> Asclepiadaceae	Hojas	Calotropagenina, Calotropina (glicósidos)	Bradicardia, hipertensión.
Ñame	<i>Dioscorea alata</i> Dioscoreaceae	Tubérculo	Dioscorina (alcaloide)	Irritación de lengua y garganta. Parálisis del S.N.C.
Nongué	<i>Datura stramonium</i> Solanaceae	Toda la planta, especialmente las semillas	Atropina, hiosciamina y escopolamina (alcaloides)	Sed intensa, pupilas dilatadas, vómitos, vértigos, resequecedad de la boca, pulso rápido y débil, ceguera parcial, delirio, incoherencia, respiración lenta, baja temperatura, convulsiones o coma, seguido de muerte. Tratamiento: Lavarse las manos. Se recomienda el uso de ácido tánico, drogas colinérgicas (pilocarpina, fisostigmina) y estimulantes respiratorios.
Espuela de Caballero	<i>Delphinium ajacis</i> Ranunculaceae	Semillas	Ajacina, ajacicina y ajacina (alcaloides)	Anorexia, constipación; rigidez de las extremidades.
Flor de Navidad Papagayo	<i>Euphorbia pulcherrima</i> Euphorbiaceae	Látex de hojas, tallos, flores y frutos	Resina	Emesis interna, dolores abdominales, diarrea, delirio. El látex causa dermatitis y ceguera temporal si se frota en los ojos. Tratamiento: Demulcentes, astringentes, sedantes gástricos, estimulantes del S.N. y circulatorios.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Lechero Yuco	<i>Euphorbia cotinifolia</i> Euphorbiaceae	Látex de hojas, tallos y semillas	Resina	Dermatitis severa y reacciones alérgicas de la piel. Tratamiento: sintomático.
Cola de Caballo	<i>Equisetum spp.</i> Equisetaceae	Planta	Tiaminasa (enzima) Palustrina (alcaloides)	Anorexia, faringitis, fiebre, temblores.
Manzanillo	<i>Hippomane mancinella</i> Euphorbiaceae	Látex de toda la planta y frutos verdes	Principios venenosos en el látex	Látex muy irritante; causa inflamación severa y dermatitis, aunque, como el caso del veneno de la hiedra, algunas personas son inmunes. Tratamiento: sintomático.
Jabillo	<i>Hura crepitans</i> Loganiaceae	Toda la planta y látex Semilla	Toxialbúmina. Crepitina y hurina (glic.)	El látex del árbol causa inflamaciones de consideración cuando se pone en contacto con la piel. La semilla contiene un aceite que es un cáterico drástico. Dos horas después de haber ingerido la semilla causa náuseas, vómito y severo desarreglo gastrointestinal.
Guaritoto	<i>Jatropha urens</i> Euphorbiaceae	Los pelos duros de la planta	Acido Fórmico	Los pelos causan gran dolor al pinchar la piel. A menudo el dolor dura un día o más. En algunos casos hay fiebre alta. Tratamiento: amoníaco frotado.
Chocho blanco	<i>Lupinus spp.</i> Leguminosae	Semillas, Hojas	Esparteína, lupinina, lupanina (alcaloides)	Convulsiones, pulso acelerado, náuseas. Tratamiento: vinagre, aceite de ricino.
Yuca Amarga	<i>Manihot esculenta</i> Euphorbiaceae	Tubérculo	Faseolunatina HCN libre	Narcótico, convulsiones, respiración difícil y muerte.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Alélí Paraíso	<i>Melia azadarach</i> Meliaceae	Planta entera, especialmente el fruto	Saponinas Margosina (alcaloides)	Irritante, produce náuseas, debilidad cardíaca y depresión del S.N.C. Dificultad en la respiración. Los síntomas aparecen después de una hora de haber comido el fruto.
Pica - Pica	<i>Mucuna pruriens</i> Leguminosae	Los pelos foliares y de las vainas	Mucunina y Mucunidina (alcaloides)	Causan irritación intensa, particularmente sobre los ojos.
Rosa de betbería	<i>Nerium oleander</i> Apocynaceae	Planta entera	Glicósidos cardíacos: Oleandrina, neoridina, oleandrosina	Náuseas, depresión, midriasis, pulso débil e irregular, diarrea sanguinolenta, parálisis y muerte. Tratamiento: atropina, eméticos y lavado gástrico.
Borrachero	<i>Pilocarpus alvaradoi</i> Rutaceae	Hojas	Pilocarpina (alcaloides)	Sudoración y salivación, caída de la nuca, vómitos y náuseas.
Barbasco Amarillo Borracho	<i>Piscidia piscipula</i> Leguminosae	Raíz Corteza	Rotenona	Pescicida, disnea.
Borrachero Boboró	<i>Rauvolfia tetraphylla</i> Apocinaceae	Raíz y frutos	Reserpina, Serpentina, Yohimbina y Ajmalina (alcaloides)	Hipotensor, emético y miótico.
Ruibarbo	<i>Rheum raphaniticum</i> Polygonaceae	Hoja	Acido oxálico	Dolores abdominales intermitentes, severos y debilidad. Debido a la hipocalcemia pueden ocurrir calambres musculares, tetania, convulsiones y coma. Tratamiento: tomar agua de cal e inducir emesis.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Celadonia Botón de Oro'	<i>Ranunculus pilosus</i> <i>R. repens</i> Ranunculaceae	Planta	Protoanemonina (ac. volátil)	Cólicos, salivación, ampollas en la boca, ceguera, convulsiones. Tratamiento: sintomático. Huevos crudos para la irritación bucal.
Tártago Higuera	<i>Ricinus communis</i> Euphorbiaceae	Toda la planta, principalmente la semilla.	Ricina (fitotoxina)	Sensación de quemadura en la boca, vómitos. Tratamiento: sintomático, lavados estomacales con solución salina caliente.
Pira de puerco	<i>Rumex crispus</i> Polygonaceae	Hojas, frutos	Acido oxálico	Dermatitis, náuseas, poliuria, sudoración. Tratamiento: administrar agua de cal.
Parapara	<i>Sapindus saponaria</i> Sapindaceae	Epicarpio del fruto	Saponinas	Insecticida. Convulsiones y asfixia. Tratamiento: propio para irritantes, leche.
Papa	<i>Solanum tuberosum</i> Solanaceae	Las manchas y retoños de los tubérculos; hojas	Solanina (alcaloide)	Piel húmeda, náuseas, confusión mental, depresión respiratoria y cardíaca. Tratamiento: sintomático. Estimulantes, té endulzado.
Yerbamora	<i>Solanum nigrum</i> Solanaceae	Hojas y frutos* verdes, inmaduros	Solanina (alcaloide)	Piel húmeda, náusea, confusión mental, depresión respiratoria y cardíaca. Tratamiento: sintomático. NOTA: Las bayas maduras, tallos jóvenes y hojas, cuando se cocinan pueden ser comestibles.
Curare	<i>Strychnos toxifera</i> Loganiaceae	Semillas y corteza del tallo	Toxiferina (alcaloide)	Causa bloqueo de la sinapsis neuromuscular. El extracto crudo tiene un efecto tóxico en los vasos sanguíneos, severas convulsiones, pupilas dilatadas y muerte por fallo del centro respiratorio.

NOMBRE COMUN	NOMBRE CIENTIFICO	ORGANO TOXICO	PRINCIPIO ACTIVO	SINTOMATOLOGIA
Cruceta real Retama	<i>Thevetia peruviana</i> Apocynaceae	La planta entera, especialmente la nuez y látex	Glicósidos cardíacos: cebrina, nerufolina y vetina	Estimulación cardíaca, vértigo y vómito. El látex es irritante y causa dermatitis.
Manzanillo de cerro Cacuche	<i>Toxicodendron striatum</i> Anacardiaceae	Planta entera	Urushiol (oleoresina)	Dermatitis al producirse inflamación y vesículas, con formación de grietas en la piel, exudaciones y formación de costras. Tratamiento: lavar el exceso de veneno con jabón azul. Tratamiento tópico con cremas. No debe usarse alcohol sobre la piel ya que espesa los principios venenosos.

VI. USO DEL TABACO Y LA SALUD

El tabaco se usa de diferentes maneras, aunque algunas de ellas, como es el reducirlo a polvo y aspirarlo por vía nasal, ya ha perdido vigencia. La forma más extendida actualmente es fumarlo en cigarrillo, en cigarro (puro o habano) o en pipa. En Venezuela y otros países latinoamericanos, los campesinos continúan masticando el *chimó*, obtenido por la cocción y evaporación de las hojas de tabaco, hasta lograr un extracto blando.

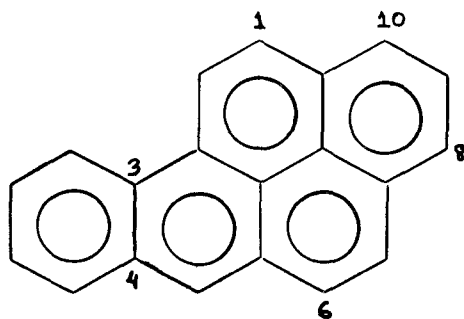
COMPONENTES QUIMICOS:

La hoja del tabaco contiene una mezcla compleja de componentes: productos celulósicos, almidones, proteínas, sustancias pécticas, azúcares, hidrocarburos, alcaloides, fenoles, ácidos grasos, esteroides, isoprenoides, minerales, etc.

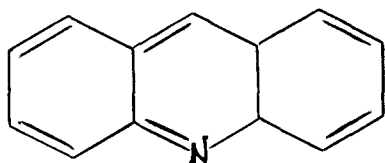
Cuando una persona aspira el humo del cigarrillo, éste penetra en la boca y garganta como un aerosol concentrado de partículas, cuya talla media es aproximadamente 0,5 micrones. El 40% de este humo se compone de alquitrán y nicotina y el 60% está en fase gaseosa, integrada en un 99% por nitrógeno, oxígeno, monóxido de carbono, dióxido de carbono, hidrógeno, argón y metano; el resto contiene miles de compuestos, predominando formaldehído, acroleína, acetaldehído y cianuro de hidrógeno. Cuando el cigarrillo se quema, la temperatura en la zona de combustión se eleva aproximadamente a 884°C, cuando es atravesado por el aire aspirado. Debido a esta alta temperatura, se forman compuestos cancerígenos como el 3,4 benzopireno (Fig. 21-3) y la dibenzo acridina, provenientes de la pirólisis del papel, de la nicotina, piridina, estigmasterol y otros.

La nicotina, aislada en 1828 por Posselt y Reiman, es un líquido aceitoso, muy higroscópico, de color amarillo pálido, de olor *sui generis* y de sabor acre. Es miscible con el agua y soluble en solventes apolares; como base bivalente, forma sales poco estables y difícilmente cristalizables. (Ver Cap. 13).

Además de la nicotina, otros alcaloides que se hacen presentes en el tabaco y en el humo del cigarrillo, son: anabasina, N-metilanabasina, anatabina, N-metilanatabina, nyosmina,



3,4 Benzopireno



Acridina

Fig. 21-3. Agentes carcinogénicos presentes en el humo del cigarrillo.

nicotellina, nicotryna, nornicotina, nornicotryna, nicotina-N-óxido y cotinina.

A. SINTOMATOLOGIA DE LA INTOXICACION

La dosis mortal de nicotina pura es de 40 mg. (una gota), cantidad ésta contenida en dos gramos de tabaco (dos cigarrillos). Sin embargo, el tabaco es mucho menos tóxico de lo que debe esperarse, pues cuando es fumado, la nicotina es quemada y si es ingerida es poco absorbida. (Riesgos de intoxicación por nicotina provienen también por el uso de ésta como insecticida agrícola, en forma de solución de sulfato de nicotina al 40%).

Las principales manifestaciones de envenenamiento nicotínico son:

a) ENVENENAMIENTO AGUDO:

A pequeñas dosis recibidas por la inhalación del humo del cigarrillo o la pulverización de insecticida, se presenta estimulación respiratoria, náuseas, vómitos, cefalea, mareo, diarrea,

taquicardia, elevación de la presión sanguínea, sudoración, salivación.

A grandes dosis (por ingestión o contaminación de la piel por insecticidas), se presentan quemaduras de la boca, garganta y estómago, seguidas de rápida progresión de los síntomas antes descritos, pasando después a un estado de postración, convulsiones, lentitud respiratoria, irregularidad del ritmo cardíaco, coma y muerte, que puede ocurrir entre cinco minutos y cuatro horas.

b) INTOXICACION CRONICA:

No hay efectos acumulativos en las repetidas exposiciones a contacto con insecticidas conteniendo nicotina. Sin embargo, en los fumadores habituales, pueden observarse los efectos sobre los órganos y sistemas.

B. EFECTOS DE FUMAR SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO

Existe una definitiva relación entre el fumar y la progresión de enfermedades respiratorias no tumorales. Como ya se ha dicho, el humo del tabaco es una mezcla heterogénea de un vasto número de componentes, varios de los cuales tienen la aptitud de producir daños en los tejidos traqueobronquiales y en el parénquima pulmonar. La retención de partículas de humo de cigarrillo inhalado en el aparato respiratorio del hombre es alrededor de 80 a 90%, sosteniendo la respiración por 2 a 5 segundos. Las partículas penetran profundamente en el tracto respiratorio y son depositadas en la superficie de los bronquios y el parénquima pulmonar.

El humo del cigarrillo produce alteraciones funcionales en las vías respiratorias altas y puede reducir o abolir la motilidad ciliar. Exámenes post-mortem de los bronquios de fumadores, muestran disminución del número de células ciliadas y cambios en las glándulas mucosas. Estas alteraciones morfológicas justifican trastornos funcionales. El humo del cigarrillo es también capaz de interferir con funciones de las vías respiratorias bajas, deteriorando los alvéolos y descompensando la fagocitosis alveolar que tiene a su cargo la remoción del humo del tabaco y cuando esto ocurre, componentes de aquel se acumulan en el

parénquima pulmonar. El cigarrillo produce, como efectos agudos, aumento en la resistencia a la circulación del aire en las vías respiratorias y como efectos crónicos, reduce la ventilación pulmonar.

La bronquitis crónica y el enfisema pulmonar son las enfermedades de más significación en los fumadores de cigarrillos, mostrando más altas cifras de mortalidad por estas causas que en los no fumadores. Tos y expectoración son manifestaciones comunes de la bronquitis y la dificultad de respirar proviene del enfisema y la obstrucción.

C EFECTOS AGUDOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los efectos cardiovasculares agudos del fumar son parecidos a los causados por la nicotina sola. Un fumador al inhalar, toma usualmente 1 a 2 mg por cigarrillo, la baja concentración de nicotina estimula los ganglios simpáticos y la alta, los paraliza. Los ganglios parasimpáticos responden de la misma manera, pero son menos sensibles. La nicotina puede también producir efectos simpaticomiméticos causando descargas de norepinefrina y epinefrina desde las células cromafínicas de varios tejidos, incluyendo el corazón, los vasos y la piel. Adicionalmente, la nicotina produce efectos reflejos estimulando los quimiorreceptores de la carótida y cuerpos aórticos.

D CARCINOGENESIS

Se ha demostrado que productos concentrados de tabaco son carcinogénicos cuando se aplican sobre la piel de animales de laboratorio y por inyección subcutánea. La acción cancerígena se encuentra en la resina y el alquitrán del humo de combustión del tabaco y no en la nicotina. Por otro lado, se han engendrado carcinomas broncogénicos en animales de laboratorio por la administración de hidrocarburos policíclicos aromáticos.

El fumar cigarrillos está íntimamente relacionado con el cáncer del pulmón. El riesgo a desarrollar éste aumenta con la duración del fumar y el número de cigarrillos fumados por día. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón para los fumadores de pipas y tabacos (puros o habanos) es más grande que para los no fuma-

dores, pero menor que con respecto a los fumadores de cigarrillos.

En resumen, el incremento de mortalidad en los fumadores de cigarrillos es particularmente alto para cierto número de enfermedades. Los trastornos coronarios y del aparato circulatorio, el cáncer del pulmón, laringe, boca y esófago, la bronquitis y el enfisema pulmonar, la úlcera gástrica y duodenal y la cirrosis hepática, aparecen como causa de muerte para los fumadores. El daño a las arterias es el principal contribuyente al exceso de mortalidad, ocupando el segundo lugar el cáncer del pulmón. Asimismo, la piel pierde su elasticidad debido al deterioro de las fibras elásticas de la dermis, ocasionada por la acción de la nicotina.

E PROBLEMA DE LA TRASCENDENCIA SOCIAL

El hábito de fumar representa uno de los mayores y más graves riesgos de nuestra época. Estudios realizados en países de grandes densidades de población en los últimos 20 años, demuestran que la incidencia del consumo de cigarrillos en determinadas enfermedades y la tasa de mortalidad entre personas de 45 y 64 años, son mayores y riesgosas entre los fumadores que en aquellas que no fuman. La figura 21-4, muestra estadísticas publicadas sobre este problema.

Muchas veces nos hacemos la pregunta ¿Por qué la gente fuma? Personas que han sido entrevistadas han expresado razones tales como "por conducta imitativa, por estar a la moda, por placer, como bandera de liberación y también como un sedante en momentos de situaciones neurotógicas". No cabe duda, que la publicidad por cine, radio, televisión y otros medios de comunicación social, contribuye al aumento masivo del consumo de cigarrillos. Hasta ahora, no se percibe ninguna reacción cabal contra este hábito, por parte de las autoridades sanitarias, ni de organizaciones médico asistenciales (con excepción de la Sociedad Anticancerosa), o deportivas, culturales, etc.

Son diversos los países donde se ha legislado prohibiendo la publicidad abierta y profusa a favor del fumar y donde se conducen campañas orientadoras para alertar a la gente

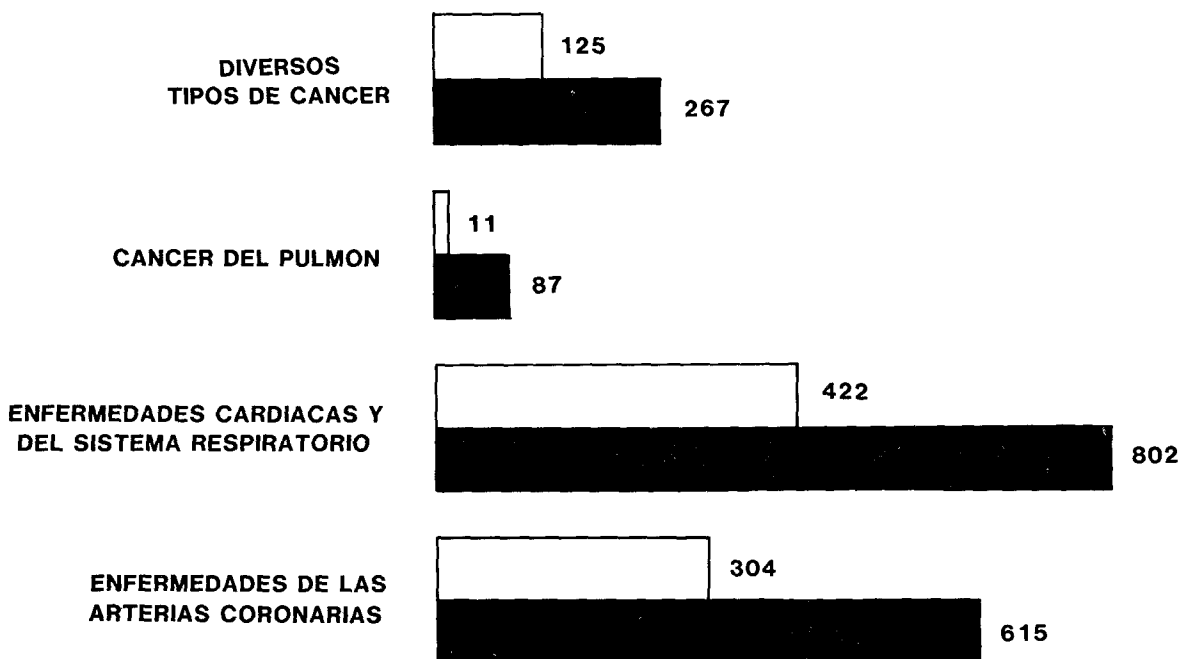


Fig. 21-4. Tasas de mortalidad de fumadores (barra negra) y no fumadores (barra blanca), que entre 45 y 65 años fueron atacados por tales enfermedades. Se señalan defunciones ocurridas por cada 100.000 habitantes.

acerca de los peligros y riesgos significativos que conlleva este hábito, ya que la manera más lógica de evitar que aumenten los riesgos para la salud, es dejando de fumar. Es preciso reducir cada vez más el número de personas que fuman; debe alertarse a la juventud que no se inicie en el hábito de fumar, ya que actualmente alrededor del 40% de los jóvenes de ambos sexos se convierten en fumadores de cigarrillos antes de los 18 años de edad. Al final de cuentas, está en peligro no tanto la población que ya fuma, sino las nuevas generaciones que aun no han comenzado a fumar. Debe exigirse a las compañías tabacaleras que en los empaques de los cigarrillos aparezcan declarados los contenidos de alquitrán, nicotina y monóxido de carbono y alertando sobre su acción nociva. También debe gravarse con altos impuestos las fábricas tabacaleras y evitar que éstas trasladen al consumidor dichos tributos.

En nuestros países latinoamericanos debería procurarse proteger a la juventud de las maquinaciones para engrosar las filas de los dañados en su salud. Se debe prohibir fumar en recintos cerrados, aulas de clase, hospitales, cines, oficinas, salas de espera, transportes colectivos, etc.; y para quienes desean dejar tal hábito,

debiera facilitárseles asistencia médica y orientación psicológica gratuita y pronta.

PROBLEMAS:

1. Diferencie entre venenos de concentración y venenos potenciales.
2. ¿Qué se entiende por efectos acumulativos de los tóxicos?
3. ¿Cuáles minerales del suelo, incorporados en los organismos vegetales, provocan intoxicaciones?
4. ¿Por qué no es mayor la incidencia de intoxicaciones graves debidas a plantas venenosas, aun cuando las posibilidades de intoxicación aparentemente son ilimitadas?
5. ¿Cómo es que personas y animales, después de haberse recuperado de alguna intoxicación aguda, han vuelto a comer en la primera ocasión, la misma planta que les causó trastornos?

LECTURAS SUPLEMENTARIAS:

1. AXELROD, J. Neurotransmitters *Scientific American*, 230: 59 (1974).
2. BARNES, C. S. An examination of some reputed antifertility plants. *Lloydia*, 38: 135-140 (1975).

3. BISSET, N. G. Hunting poissons of the North Pacific Region. *Lloydia*, 39: 87-124 (1976).
4. CIEGLER, A. Mycotoxins: occurrence, chemistry, biological activity. *Lloydia*, 38: 21-35 (1975).
5. HAMMOND, C. The Effects of Smoking. *Scientific American*, 207: 39 (1962).
6. HATFIELD, G. M. Isolation and structural studies of coprine, the Disulfiram-like constituent of *Coprinus atramentarius*. *Lloydia*, 38: 489-496 (1975).
7. KEELER, R. Toxins and teratogens of higher plants. *Lloydia*, 38: 56-86 (1975).
8. LOPEZ, E. Intoxicaciones humanas con plantas. *Tribuna Farmacéutica*, 4: 1-2 (1973).
9. SCHEUR, P. J. Recent developments in the chemistry of marine toxins. *Lloydia*, 38: 1-7 (1975).
10. WASSON, R. G. The fly agaric and man. En *Etnopharmacologic Search for psychoactive drugs*. (D. Efrom, Edit.). Pub. No. 1645, U. S. Govmt. Printing Office. Washington, D. C., 1967.

—oOo—

PARTE II

METODOS Y TECNICAS APLICADAS

La PARTE II de "PRODUCTOS NATURALES", esta enfocada a cubrir metodologías y técnicas operativas experimentales, que se aplican en la investigación fitoquímica, así como también en los trabajos prácticos del Laboratorio de Farmacognosia

Entregamos una serie de experimentos que delinean en forma general la manera de analizar vegetales y productos naturales. En el Apéndice H, el lector encontrará una selecta lista de referencias que proporcionan una vasta documentación para respaldar cualquier investigación que se emprenda en este campo

A través del texto de esta PARTE II, se ha recurrido al empleo de abreviaturas, las cuales se especifican en la Tabla siguiente

TABLA DE ABREVIATURAS

aci	ácido
alc	alcaloide
ac vol	aceite volátil
bdm	baño de maría
BAW	butanol acético agua
BEW	butanol etanol agua
c	corteza
cc	centímetros cúbico
cet	cetona
cs	cantidad suficiente
°C	grados centígrados

CP	cromatografía de papel
CG	cromatografía gaseosa
CCF	cromatografía de capa fina
Enz	enzima
Fam	familia
fr	fruto
FOH	fenol saturado con agua
g	gramo
gen	género botánico
glic	glicósido
h	hoja
hr	hora
inf	inflorescencia
lit	litros
ml	mililitro
min	minuto
oxal Ca	oxalato de calcio
p ej	por ejemplo
por H ₂ O dá	mediante hidrólisis da
r	raíz
s:	semilla
sol	solución
S/I	solución indicadora
SR	solución reactivo
sp	especie
sub	substancia
sum	sumidad florida
t	tallo
terp	terpeno
tub	tubérculo

CAPITULO 22

LA
INVESTIGACION
FITOQUIMICA
OPERACIONES
PRELIMINARES



La recolección de determinadas especies para su análisis experimental, se hace comúnmente a base de la posible presencia de sustancias biológica o farmacológicamente activas. Dioscórides acompañó a las legiones romanas (50-100 DC) para seleccionar las plantas que luego utilizaría en la preparación de fármacos (Dibujo de la serie "Historia de la Farmacia en gráficas", patrocinada por Parke, Davis & Co.) Ver Capítulo I

El análisis de las especies botánicas, implica un proceso secuencial, bien concebido y planificado, que puede delinearse como sigue:

I. SECUENCIA DE LA INVESTIGACION FITOQUIMICA:

1. Obtención del material vegetal.
2. Desecación y conservación (estabilización) del mismo.
3. Identificación taxonómica de la planta y sus partes.
4. Búsqueda de la documentación bibliográfica.
5. Examen macroscópico del material o droga cruda.
6. División, fragmentación o pulverización del material.
7. Examen microscópico del material.
8. "Screening" fitoquímico o ensayos preliminares de detección.
9. Determinación de los ensayos generales de pureza de la droga cruda.
10. Extracción de las sustancias o principios activos.
11. Remoción del solvente o concentración del extracto total.
14. Separación o aislamiento de las sustancias activas que conforman las fracciones.
15. Purificación de cada compuesto aislado.
16. Caracterización e identificación de tales sustancias.

17. "Screening" farmacológico de cada sustancia aislada.
18. Estudio farmacodinámico y toxicológico de aquellas con interés farmacéutico.
19. Estudio de la factibilidad de incluir tal sustancia en una forma farmacéutica industrial.
20. Ingeniar el diseño de su posible síntesis orgánica.

II. OBTENCION DEL MATERIAL

Cuando se recolectan plantas para ser analizadas experimentalmente, puede decidirse de antemano la familia, el género o la especie requeridos, o también pueden recolectarse indiferentemente plantas desconocidas. Se escogen diversos órganos de la misma planta, o sólo los que supuestamente sean más ricos en el (o los) constituyentes deseados para la investigación.

La selección de determinadas especies a menudo se hace en base a la posible presencia de sustancias con actividad farmacológica. Así, algunos investigadores se dedican a analizar solamente géneros botánicos que contienen alcaloides, justificando tal criterio, en que estas sustancias siempre ejercen algún tipo de actividad biológica, además de que los ensayos preliminares para demostrar su presencia son sencillos, rápidos y de fácil manipulación.

La recolección del material debe hacerse evitando contaminar la muestra, limpiándola

cuidadosamente para eliminar hongos, líquenes y otras plantas que crecen asociadas o vecinas y que posteriormente pueden inducir a la extracción simultánea de productos indeseables.

Es recomendable que se recolecte la planta completa, preferiblemente con flores y frutos, a fin de facilitar la identificación taxonómica, y los órganos no deben estar destruidos por insectos. Hay que tener en mente, que muchas plantas crecen juntas en una misma área de terreno y que aún perteneciendo al mismo género, pueda que no sean ejemplares de la misma especie.

Las pruebas químicas de campo, realizadas en el propio sitio de la recolección del material vegetal, son muy útiles, además que son sencillas, rápidas y específicas requieren de un equipo mínimo para ser efectuadas.

Cada planta debe recolectarse por duplicado de especímenes, y catalogarse anotando los datos relativos al nombre común o vernáculo, el nombre científico (si es conocido), el habitat de la planta, el tamaño, aspecto y color de los órganos recogidos, la localidad, la fecha de recolección, el nombre del colector, su sitio de trabajo, etc. También, si es posible, anotar datos relativos al clima, la altitud, la abundancia o escasez de la especie. Hay quienes gustan de acompañar estos datos con una fotografía del vegetal, la cual perfeccionará las notas descriptivas.

Las especies colectadas se colocan en papel de periódico mojado, donde se conservarán frescas. Los paquetes de papel se superponen y comprimen con dos rejillas de madera atadas por un par de correas; esta presión previene de que las hojas y partes florales se encojan o arrugen mientras se secan. El papel periódico debe reemplazarse al aire o sol, evitando exponer el material directamente a los rayos solares, para evitar que la radiación ultravioleta dañe los principios activos contenidos en él.

Debe repetirse este proceso hasta que las muestras estén completamente secas, evitando así que se pudran o contaminen por hongos.

III. DESECACION

La desecación de las partes u órganos

vegetales recolectados tiene por objeto privarlas de humedad, y así evitar que se alteren con el tiempo. La desecación debe hacerse gradualmente, ni muy rápida, ni muy lenta, para evitar que ocurran cambios celulares importantes.

Entre los diversos procedimientos para lograr la desecación, podemos anotar:

1. AL AIRE LIBRE:

Como lo hemos señalado, las muestras colocadas en papel de periódico se exponen al sol indirecto, cambiándose el papel todos los días, hasta total desecación.

2. MEDIANTE ESTUFA:

Existen en el mercado estufas especialmente diseñada para secar especímenes vegetales frescos. Allí la exposición a la temperatura se hace gradualmente, ayudándose de corrientes de aire caliente en circulación.

3. METODOS ESPECIALES:

Otros métodos integran el calor con la presión; así, el material una vez desecado, es envuelto en papel de aluminio para privarlo de aire. También puede depositarse en recipientes especiales conteniendo óxido de calcio (cal), donde se conservan privados de humedad.

Otras maneras de lograr la desecación pueden leerse en el Cap. V, Título V. Una vez desecado, el material puede guardarse por largo tiempo sin que sufra descomposición.

IV. IDENTIFICACION TAXONOMICA

Paso importante en la investigación fitoquímica es la identificación taxonómica de la especie que se va a estudiar. De esta manera nos evitamos trabajar con ejemplares desconocidos, lo cual puede ocasionar pérdida de tiempo y esfuerzo *a posteriori*.

Si la especie es desconocida, la identificación es preferible hacerla cuando la planta no

está aún completamente seca, de manera que puedan observarse con facilidad los órganos recolectados, sobretudo las flores.

La identificación se realiza utilizando *Claves*, que determinan la familia, el género y la especie a que pertenece la muestra. Estos datos se confrontan con descripciones e ilustraciones de libros y publicaciones autorizadas.

Es preferible hacer el montaje de la muestra en una cartulina blanca, con su respectiva etiqueta, con todos los datos apuntados anteriormente. Así podemos recurrir en cualquier momento en busca de información concerniente a la planta. (Fig. 22-1).

V. BUSQUEDA DE DOCUMENTACION BIBLIOGRAFICA

Para conocer la posibilidad de que el análisis de nuestra planta en cuestión haya sido realizado anteriormente por algún investigador, es de primordial importancia buscar esta información en las bibliotecas.

Las fuentes de información pueden agruparse en dos categorías: *primarias* y *secundarias*. Son fuentes primarias, las originales, o sea, el propio trabajo de investigación publicado por el autor en una revista científica o "*journal*". Las fuentes secundarias se dedican a publicar breves resúmenes de los artículos originales. Cada resumen ("abstract") informa sobre el nombre del artículo de la revista original, su autor, el tema de la investigación y un bosquejo del trabajo. En el *Apéndice H*, el lector podrá hallar un listado de las fuentes de información primarias y secundarias más importantes.

Igualmente, se recurre para adicional información, a textos, monografías, enciclopedias, diccionarios, tesis de grado, patentes, etcetera.

En las farmacopeas se definen normas para las plantas medicinales oficiales; cada monografía comprende: denominación y descripción, con las precisiones necesarias para asegurar en lo máximo la identificación; los ensayos cualitativos (reacciones coloreadas, de precipitación, solubilidades, cromatografía) y cuantita-

tivos (fisicoquímico y biológico); asimismo, las formas oficiales, las dosis y la toxicidad. Las farmacopeas más utilizadas son: *British Pharmacopeia* (B. P.), *United States Pharmacopeia* (U. S. P.), *Codex Francais*, *Farmacopea Helvetica* (Ph. Helv.), *Farmacopea Internacional* (Ph. I.), *British Pharmaceutical Codex*, *American Drug Index* y *Martindale Extra Pharmacopeia*.

Generalmente, para anotar las referencias obtenidas de los "Abstracts", se utilizan *fichas*, y para ello se puede seguir el siguiente modelo:

ANVERSO DE LA FICHA

AUTORES:

LUGAR DE TRABAJO:

TITULO DEL TRABAJO:

PUBLICACION: Nombre de la Revista, Volumen, N°, pág., año.

FUENTE DE INFORMACION: Nombre del "Abstract".

REVERSO DE LA FICHA

RESUMEN: Copia del "abstract" o resumen, en el idioma original, o adherir su fotocopia.

NUCLEO QUIMICO DE LA SUSTANCIA AISLADA.

ORIGEN BOTANICO DE LA PLANTA ESTUDIADA.

NOMBRE DE LA PERSONA QUE ELABORA LA FICHA.

FECHA.

VI. EXAMEN MACROSCOPICO DEL MATERIAL VEGETAL

Debemos recaudar la información siguiente:

NOMENCLATURA: Nombre oficial y nombre vulgar de la planta que se estudia; la sinonimia y el nombre científico (género, especie y familia).

SUERTE COMERCIAL: Organos o partes del vegetal que frecuentemente son vendidos en el mercado; la manera como se presentan.



Alzoceros

HERBARIO DE VÍCTOR MANUEL OVALLES

PLANTAS ETNOBOTANICAS DE VENEZUELA

NU 063 Mollugo verticillata L.

det. Steyermark &
Tillet, 1976

Hierba postrada; crece en la Guejira, silvestre.

Nombres vulgares: ulfahimuna, ulishamuna (Guejira).

Uso y preparación: purgante muy fuerte y vomitivo.

contra los dolores de barriga.

(hojas y semillas machucadas y tomadas crudas, con agua)

"esta planta envenena el leche del ganado" (produce vomitos y diarreas).

Localidad: Kañalema (ca. 35 km NO de Maracaibo, Guejira venezolana) elev: 50m?

Zona mayormente de bosque muy seco, xerofítico, abierto, sobre suelo desnudo; manglares en la costa. En el verano cuando se puede viajar con facilidad, las plantas mayormente carecen de hojas y flores o han sido comidas por el ganado; las plantas medicinales son reconocidas por los Guajirios en este estado latente, pero así su identificación es muy difícil; en el invierno la movilización es casi imposible. La Guejira, en territorio colombiano y venezolano de la Península de La Guajira. (ca. 71° 30' Oeste, 12° Norte).

16 de agosto de 1975

484 26-28

A. ORGANOS SUBTERRANEOS

Las estructuras subterráneas de interés farmacognóstico, pueden agruparse en las siguientes categorías Raíz, Rizoma, Bulbo, Tubérculo y Cormo (camote)

Se observan las características siguientes.

1 TAMAÑO

Dimensiones en largo y diámetro.

2 COLOR

3 OLOR Y SABOR

4 FORMA

Algunos de los términos usados para describirla son recta, torcida, simple y ramificada, también generalmente se habla de forma cilíndrica, cónica, fusiforme, ovoide, piriforme, napiforme, etc.

5 CONDICION

Fresca, seca, entera, cortada, privada de algún tejido

6 CARACTERES DE LA SUPERFICIE

Lisa, arrugada, estriada, anillada, fisurada. Presencia o no de cicatrices y yemas.

7 SECCION TRANSVERSAL

Tamaño relativo de la corteza, de la madera y la médula.

8 FRACTURA

Describe cómo se rompe la pieza cuando se somete a presión; puede ser completa, incompleta, corta, fibrosa, dura, débil, flexible, córnea, etc.

9 OTRAS PECULIARIDADES:

B. CORTEZA Y MADERAS

La mayoría de los términos descriptivos

aplicado a los órganos subterráneos también pueden utilizarse para estudiar cortezas y maderas

Pueden destacarse algunas peculiaridades tales como

1 FORMA DE LA PIEZA

Curvada, aplanada, acanalada, tubo simple, tubo doble, tubo compuesto

2 SUPERFICIE EXTERNA

Cicatrices de hojas, presencia de lenticelas, mohos, líquenes, etc

3 SUPERFICIE INTERNA:

Color, estriaciones, surcos, etc.

C. HOJAS

Para describir las hojas, podemos guiarnos por estas características:

1 FORMA

Puede estudiarse tomando en cuenta el pecíolo, lámina, base, ápice, bordes, venación.

2 TEXTURA

Membranosa, coriácea, frágil, succulenta.

3 SUPERFICIE

Glabra o pubescente.

4 COLOR:

5 OLOR

6 SABOR

7 DIMENSIONES:

8 CONDICION.

Fresca, seca, completa, rota.

9 PECULIARIDADES

Presencia de glandulas, puntuaciones, etc

D FRUTOS

Haciendo uso de la clave adjunta, los frutos pueden facilmente ser clasificados Las características mas importantes a observar en un fruto son

1 PERICARPIO

Color textura, uniforme o modificado

2 DEHISCENCIA

Se observará si es septicida o loculicida

3 PLACENTACION

Marginal, axilar o parietal

4 OLOR

5 SABOR

CLAVE PARA LOS PRINCIPALES TIPOS DE FRUTOS

- 1 Fruto simple, desarrollado de un solo pistilo 2
- 2 Fruto seco 3
 - 3 Fruto indehisciente, generalmente con semilla 4
 - 4 Cubierta de la semilla fusionada al pericarpio *Cariopside*
- 4 Cubierta de la semilla no fusionada al pericarpio 5
 - 5 Pericarpio alado *Samara*
 - 5 Pericarpio no alado 6
 - 6 Fruto grande, pericarpio duro *Nuez*
 - 6 Fruto muy pequeño, pericarpio moderadamente duro *Aquenio*
- 3 Fruto dehiscente, generalmente con más de una semilla 7
 - 7 Fruto compuesto de un solo carpelo 8

- 8 Fruto dehiscente por una sutura *Folículo*
- 8 Fruto dehiscente por dos suturas *Legumbre*

- 7 Fruto compuesto de dos o más carpelos 9

- 9 Fruto bilocular dehiscencia por medio de dos valvas que se separan de un tabique central en donde se insertan las semillas *Silicua*

- 9 Fruto uni hasta pluriloculado cuando es bilocular la dehiscencia no se realiza como en el caso anterior *Capsula*

- 2 Fruto total o parcialmente carnoso 10

- 10 Fruto totalmente carnoso *Baya*

- 10 Fruto coriáceo o duro en parte 11

- 11 Fruto formado de un solo pistilo 12

- 12 Exocarpio coriáceo mesocarpio succulento y seccionado *Hesperidio*

- 12 Exocarpio carnoso endocarpio pétreo *Drupa*

- 11 Fruto formado de un pistilo junto con las partes adyacentes de la flor 13

- 13 Pericarpio carnoso capa externa del fruto formando un anillo duro *Pepo*

- 13 Pericarpio por lo menos en parte coriáceo u oseoso parte externa del fruto carnoso *Pomo*

- 1 Fruto compuesto desarrollado de dos o más pistilos 14

- 14 Fruto formado de los pistilos de una flor 15

- 15 Fruto compuesto solamente de pistilos *Fruto agregado*

- 15 Fruto compuesto de pistilos junto con las partes adyacentes de la flor *Fruto agregado accesorio*

- 14 Fruto formado por los pistilos y las partes adyacentes de dos o más flores *Fruto múltiple*

E SEMILLAS

Las semillas pueden obtenerse enteras o

molidas; algunas veces la suerte comercial se limita a una sola parte de ella.

Las características más resaltantes son:

1. CARACTERES FISICOS:

Forma, dimensión, dureza, peso, etc.

2. TEGUMENTOS PRESENTES:

Testa (textura, espesor, color uniforme, lisa o reticulada); tegumento presente o ausente.

3. PERISPERMO:

Presente o ausente.

4. ENDOSPERMO:

Presente o ausente.

5. EMBRION:

Tamaño y posición; derecho, curvado o plegado. Número y forma de los cotiledones. Tamaño y forma de la radícula.

6. RAFE:

Presente o ausente; tamaño relativo, dirección.

7. HILUM:

Posición.

8. MICROPILO:

Tamaño y posición.

9. OLOR:

10. SABOR:

11. PECULIARIDADES:

VII. FRAGMENTACION DEL MATERIAL

La muestra a analizar requerirá ser tritu-

rada convenientemente a objeto de realizar el examen microscópico y facilitar la acción de los solventes. Para ello se utilizan molinos mecánicos o eléctricos.

Si son órganos blandos, se puede recurrir a una licuadora casera. También se utilizan morteros e instrumentos cortantes (cuchillos, hachas, etc.). La desintegración enzimática puede liberar los metabolitos celulares. La desintegración química se basa en la utilización de reactivos (como la dimetil formamida) que causan citolisis, por lo cual el método no es recomendable.

VIII. EXAMEN MICROSCOPICO DEL MATERIAL VEGETAL

A. ALMIDONES

Se presentan al microscopio en forma de gránulos de aspectos diversos: esféricos, ovoides, poliédricos, lenticulares, etc. También sus dimensiones pueden variar notablemente (Fig. 22-2).

El hilio central, puede ser redondo, lineal, estrellado; estrías concéntricas más o menos evidentes, se observan a su alrededor.

Los gránulos de almidón pueden ser simples, si son independientes uno del otro; o compuestos, como consecuencia del agregamiento de gránulos simples.

La observación microscópica se realiza colocando una mínima porción de la muestra en una lámina portaobjeto y adicionando una gota de alcohol y otra de agua; se extiende la preparación con un agitador y se observa con mediano aumento las características siguientes: forma, agrupaciones, tamaño medio relativo, hilio y presencia de estraciones.

Es característica la coloración azul-violácea que el almidón produce con el yodo.

B. PELOS O TRICOMAS

Los pelos son células epidérmicas alargadas en forma característica. (Fig. 22-5).

Según su función pueden distinguirse: pelos de protección, pelos secretores, pelos urtican-

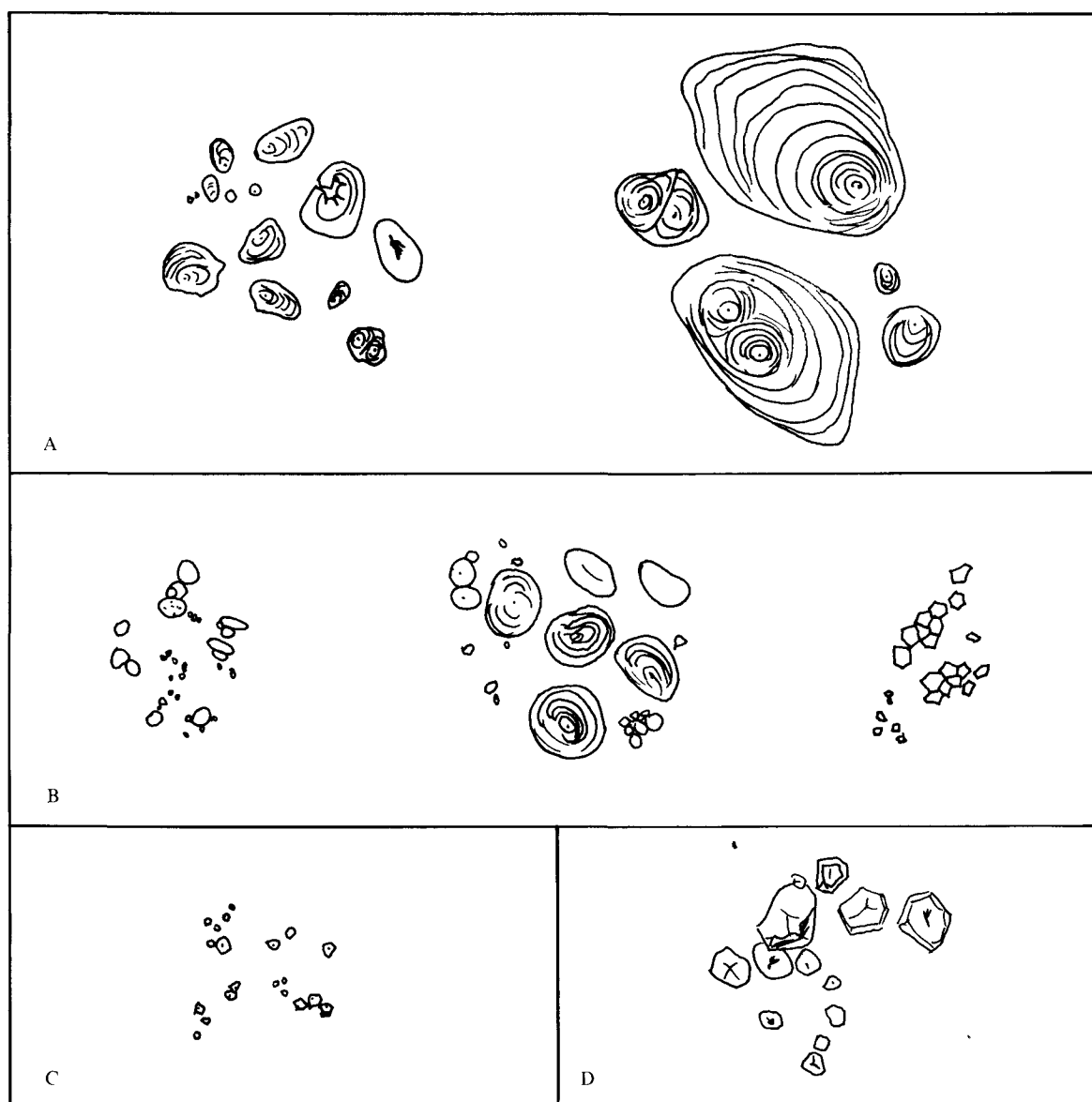


Fig. 22-2. Diversos tipos de almidón: A) Papa, B) Trigo, C) Arroz, D) Maíz.

tes, pelo radicales, etc. Los pelos de protección pueden ser unicelulares y pluricelulares según que resulten de una o más células y también simples y ramificados.

Sus formas pueden ser muy variadas, hallándose pelos estrellados, pelos en T, pelos gemelos, pelos escudados, etc. Los pelos cristaloides contienen arena cristalina. Los pelos secretores o glandulares se diferencian de los de protección en que su extremidad tiene una o más células capaces de elaborar y excretar diversas sustancias. Pueden ser de pedúnculos y de cabeza, uni o pluricelulares. (Ver Fig. 19-4).

Los pelos secretores pertenecen a hojas, flores, frutos y semillas. Los pelos radicales en cambio se encuentran en las raíces jóvenes; son simples, sutiles, alargados y generalmente unicelulares.

C. FIBRAS

Son elementos característicos de cortezas y raíces. (Fig. 22-3).

Las fibras son células muy alargadas, puntiagudas en ambas extremidades, con escasos poros-canales, que junto con las esclereidas, constituyen los tejidos de sostén.

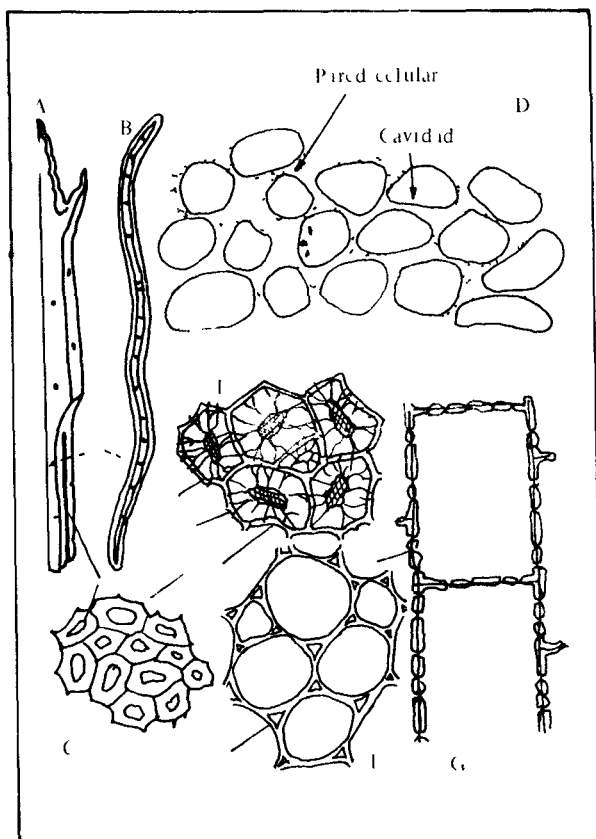


Fig. 22-3 A y B fibras en corte longitudinal, C, vistas en corte transversal, D, colenquima, E, células petreas, F y G, parenquimas.

También en ellas la membrana es tan espesa que la luz celular es casi ausente

D VASOS

Los vasos son células muy alargadas, cilíndricas, de paredes espesas. Algunas áreas son más o menos vastas, de forma regular y no aparecen espesas. Según la extensión del espesamiento, se distinguen diversos tipos de vasos: cuando el espesamiento tiene la forma de varios anillos distanciados entre sí y separados por áreas que permanecen sutiles se tienen los vasos anulares; el espesamiento tiene forma de espiral continua y a veces entrelazada en los vasos espiralados; en los vasos punteados el espesamiento está extendido a toda la membrana, con la excepción de pequeñas áreas y tienen el aspecto punteado (Fig. 22-4)

E CELULAS OXALIFERAS

El oxalato de calcio es muy frecuente (al estado cristalino) y se presenta bajo diversas formas (Fig. 22-5). En algunos casos los cristales son pequeñísimos, como arena cristalina; en otros casos son cristales prismáticos o bipiramidales. Frecuentemente sobre las caras de las pirámides, se depositan otros numerosos cristales piramidales, de tal manera que el complejo se vuelve muy irregular y se presenta puntiagudo: son las drusas.

Otras veces el oxalato de calcio aparece en forma de prismas extremadamente alargados, tanto que asemejan largas agujas: rafidios. Los rafidios pueden estar aislados, aunque normalmente están reunidos en las células como pequeños paquetes regulares. Se encuentran en muchos tipos de tejidos parenquimáticos.

F. ESCLEREIDAS O CELULAS PETREAS

Las esclereidas tienen membrana espesa. Se encuentran constituyendo tejidos especiales, aisladas o en pequeños grupos.

El espesamiento de la membrana es muy notorio y se presenta homogéneo en toda la superficie. Mientras más espesa sea la membrana, más frecuentes son los canales característicos. Frecuentemente las esclereidas son redondeadas, aunque no faltan esclereidas de forma irregular (idioblastos).

Se encuentran como elementos característicos de cortezas y raíces preferiblemente en los tejidos de sostén (esclerentoquimático) o tejidos mecánicos (Fig. 22-3).

G TEJIDOS FOLIARES FUNDAMENTALES

El tejido en empalizada está constituido por células cilíndricas, dispuestas a manera de dejar entre ellas espacios intercelulares. Tales células muestran en sección transversal un aspecto particular. El tejido esponjoso está constituido por células que dejan entre sí numerosas lagunas (Fig. 22-6).

Fig. 22-4 A. Vasos lenosos A, anillado.
B, espiralado.
C, escaleriforme.
D, reticulado.
E, punteado.
F, Células parenquimatosas.

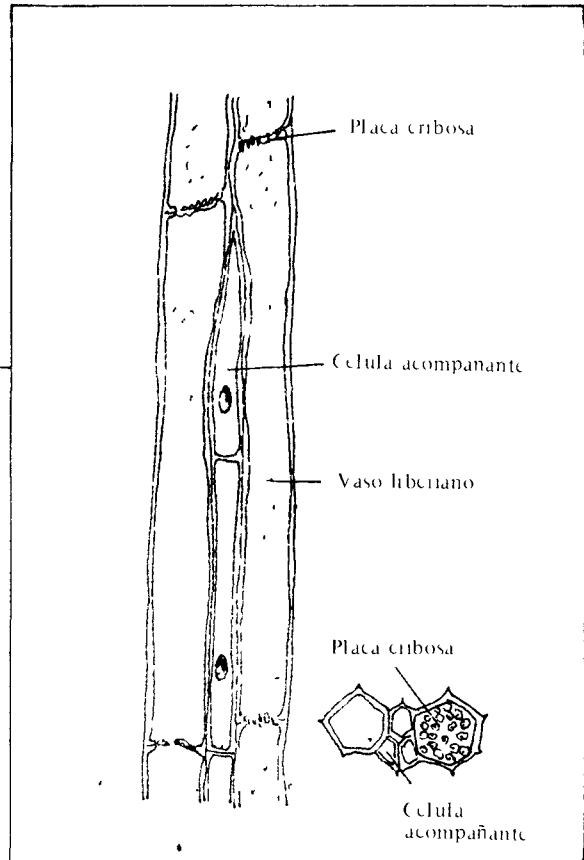
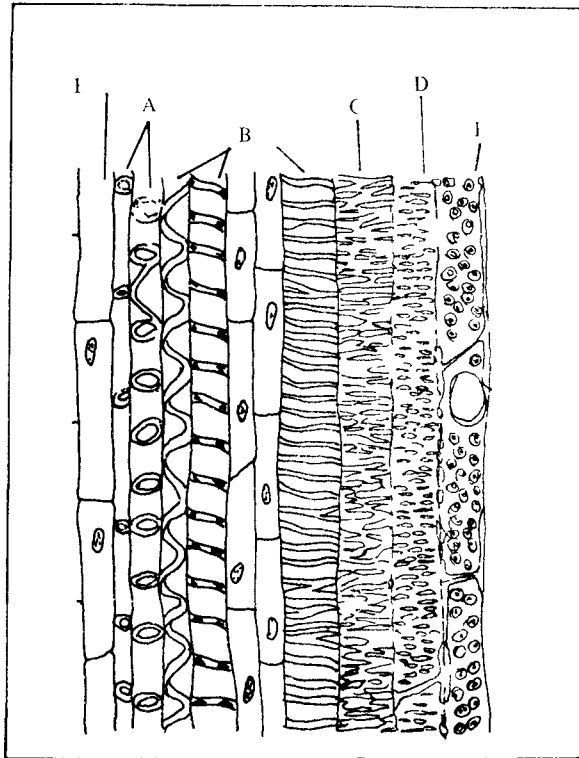


Fig. 22-4 B. Cortes de vasos cribosos y células acompañantes.

H ESTOMAS

Las células estomáticas son por lo general más pequeñas que las células epidérmicas. Vistas de frente son reniformes y dirigen sus caras cóncavas, la una frente a la otra, la abertura del estoma (vista también de frente) tiene forma elíptica. (Fig. 22-6).

Las dos células estomáticas generalmente se acompañan de las células anexas o acompañantes; sus formas son, a veces, intermedia entre la de las células estomáticas y la de las células epidérmicas.

I. POLEN

Los granos de polen consisten de pequeños cuerpos esféricos, elipsoidales, poliedricos, aislados o reunidos en grupos (Fig. 22-7).

La superficie externa puede ser lisa, verrugosa, rugosa o reticular, según los espesores que se forman en la membrana. Pueden mostrar uno o más surcos y uno o más poros germinales. Las dimensiones son muy diversas.

La presencia del polen puede ayudar en la identificación microscópica de especies bo-

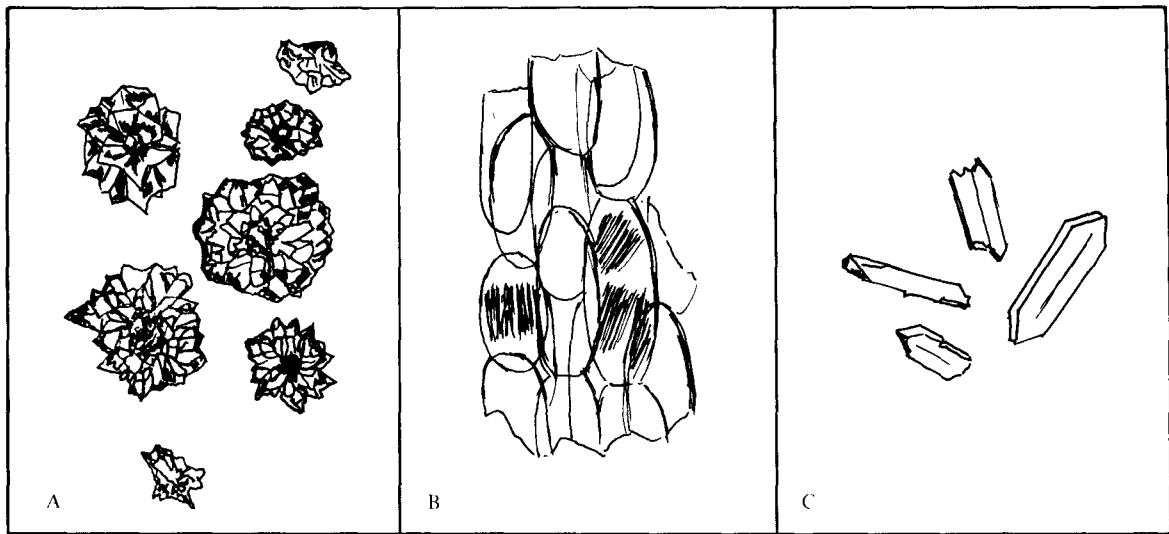


Fig. 22-5 A) Drusas; B) Rafídios; C) Cristales romboidales.

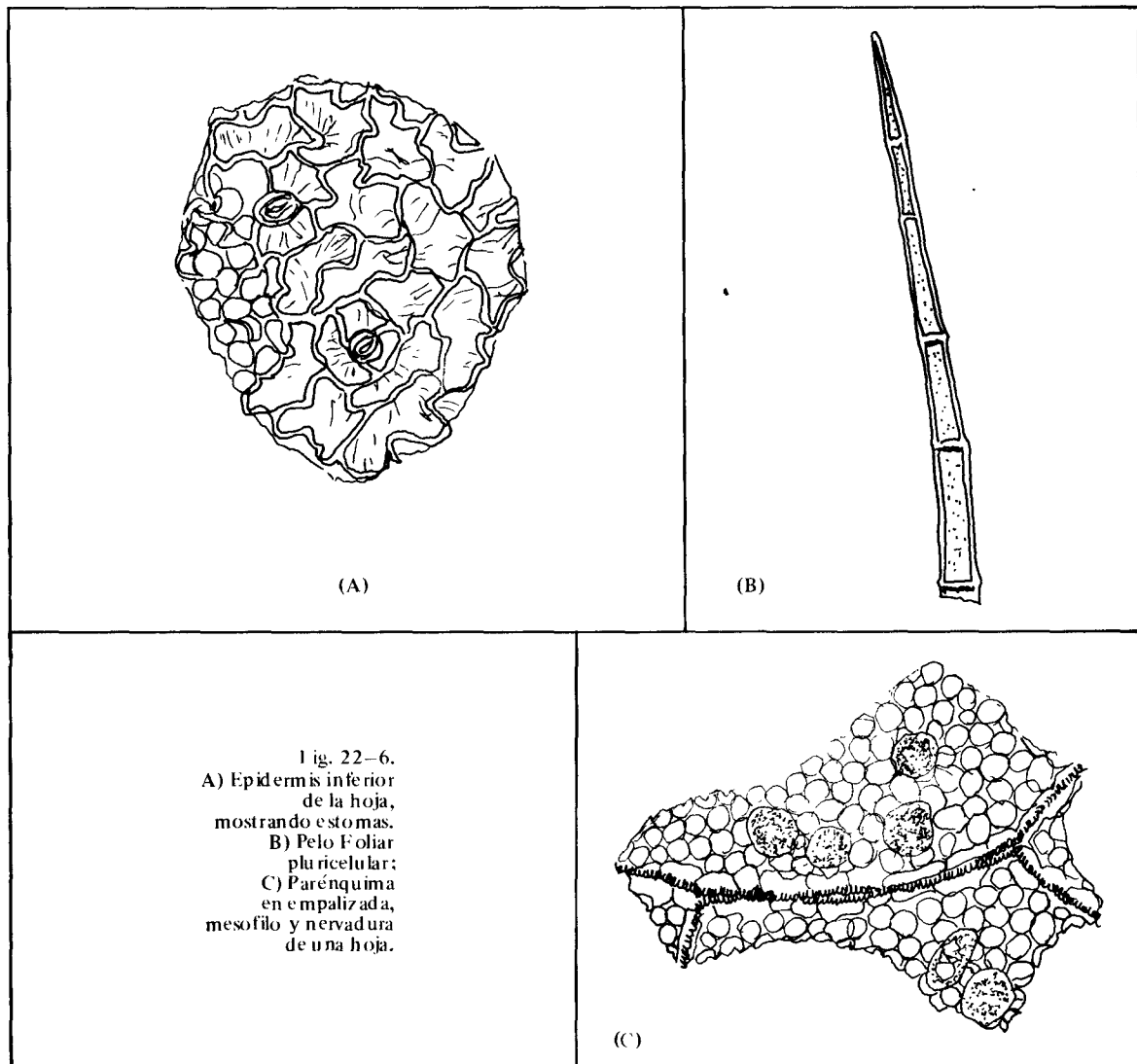


Fig. 22-6.
A) Epidermis inferior
de la hoja,
mostrando estomas.
B) Pelo Foliar
pluricelular;
C) Parénquima
en empalizada,
mesófilo y nervadura
de una hoja.

tánicas El tamaño, forma, naturaleza de la superficie y estructura de los poros, son características utilizadas

PROCEDIMIENTO PARA CONTAJE DE POLEN

Seleccione por lo menos tres muestras de polen (por ejemplo, una de grama, otra de un árbol y otra de verba), coloque una mínima cantidad de cada una, en portaobjetos separados. Añada una pequeña cantidad de la solución de Calberla (Ver Apéndice F) Ponga un cubreobjetos a cada lámina y observe al microscopio los granos teñidos de rosado

Se depositan gotas de una suspensión de polen sobre un portaobjetos, colocando un cubreobjeto Para contar los granos se observan áreas seleccionadas de la lámina con objetivo de 10X, se realizan varios intentos y los resultados se promedian

El conteo de los granos se realiza arreglando la lámina de tal manera que se pueda mover desde un extremo del cubreobjeto hasta el lado opuesto, contando todos los granos de polen que se observan Este procedimiento se repite dos veces en otras áreas de la lámina, a manera de obtener una muestra representativa Se anotan los conteos para cada una de las tres áreas que se han observado

El cálculo del número de granos es el siguiente El diámetro del objetivo de 10X es de 0,18 cm y el cubreobjeto es de 2,2 cm, por consiguiente, cada trayecto observado tiene un área de $0,18 \times 2,2$, o sea $0,396 \text{ cm}^2$ Los tres trayectos arrojan un área total de $1,18 \text{ cm}^2$ Por lo tanto, si se divide el número de granos de polen observados entre 1,18 se obtiene la cantidad de polen por centímetro cuadrado Si colocamos en un ambiente exterior durante 24 horas varios portaobjetos, pueden identificarse diferentes tipos de polen y realizarse el conteo para cada uno

J. HIFAS

Las hifas son células en forma de filamentos continuos o apilados, características de hongos

K EJEMPLO DE EXAMEN MICROSCOPICO

1 RAIZ y HOJA DE BELLADONA (*Atropa belladonna* Fam Solanaceae)

Examine al microscopio secciones transversales de dicha raíz en montura temporal Haga un corte longitudinal de la raíz y montelo en floroglucina clorhídrica, llévelo al microscopio para observar la forma y las puntaduras en las paredes de los vasos

Suspenda en un tubo de ensayo una mínima cantidad de polvo de la raíz de belladonna en 0,5 ml de solución de hidrato de cloral, agite enérgicamente y luego deje reposar Con una micropipeta ponga una gota de la suspensión sobre un portaobjeto, cubra la preparación y observe al microscopio primero con pequeño aumento y luego con objetivo 45X

Observe

a) Fragmento de parénquima, b) Fragmento de tráqueas y traqueidas, c) microcristales esferoidales, d) Granos de almidón simple y compuestos, e) Fragmentos de corcho

Haga ciertas raspaduras a la superficie de la hoja de Belladonna para determinar las características histológicas de la epidermis y los pelos epidérmicos

Prepare secciones transversales de la hoja en floroglucina clorhídrica y obsérvelas al microscopio

Haga una montura temporal del polvo de las hojas de Belladonna empleando la misma técnica que utilizó para la raíz Observe al microscopio a) Trozos de epidermis, b) Fragmentos de parénquima (células poligonales tráqueas y vasos), c) Cristales de oxalato de calcio, generalmente idioblastos d) Pelos glandulares y pluricelulares, e) Ausencia de fibras lignificadas

2 MARIHUANA (*Cannabis sativa* L var *indica* Fam Cannabinaceae)

Coloque en un tubo de ensayo 2 ml de solución de hipoclorito de sodio y unos cg de droga en polvo dejar en contacto entre 15 y 20 min, de esta manera se disuelven los

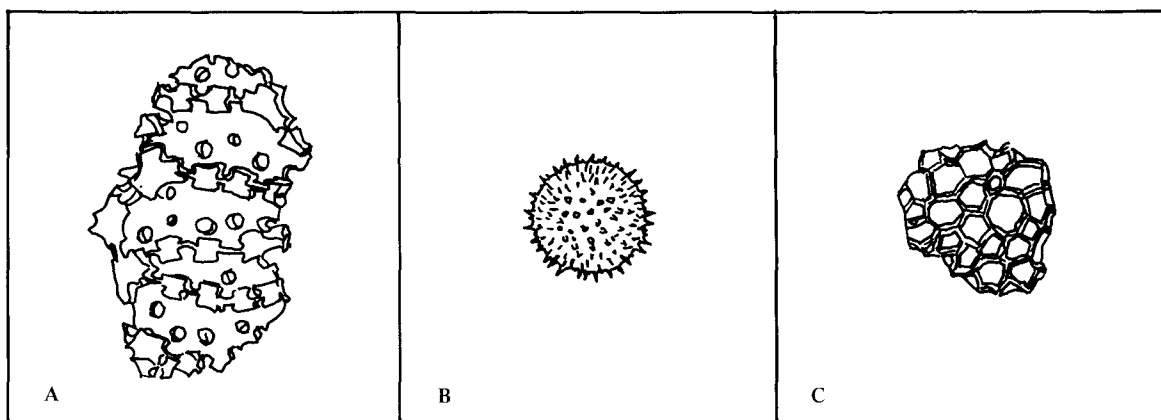


Fig. 22-7. (A) Endospermo de semilla. (B) Grano de polen. (C) Células de corcho.

colorantes y sustancias opacas, quedando diáfana la preparación. Con un agitador, extender 1 gota de la preparación sobre un portaobjeto, para que la sustancia sólida no quede aglomerada; colocar un cubreobjetos y observar los siguientes elementos:

- Pelos no glandulares, uniseriados, con un cistolito en la base;
- Cistolitos sueltos (como éstos están constituidos por carbonato de calcio, producen efervescencia con una gota de HCl);
- Pelos glandulares con pecíolo pluricelular, con cabeza globular, formada por 8 a 16 células;
- Pelos glandulares con pecíolo unicelular;
- Epidermis con estomas. Parénquima;
- Tejido laticífero, y
- Tejido vascular.

Examine las hojas y anote la presencia de pelos en ambas caras. Es importante la observación microscópica de los pelos característicos unicelulares, pelos no glandulares o cistolitos junto con pelos glandulares multicelulares. Ya que los cistolitos contienen cristales

de carbonato de calcio en la parte basal del pelo, si se añade ácido mineral diluido a la muestra en estudio se desprenderá bióxido de carbono. Sin embargo en algunas especies de otros géneros (*Mentha*, *Rosmarinus*, *Eucalyptus*, *Digitalis*, *Humulus*, *Begonia*, *Inula*, *Urtica*) se observa la presencia de cistolitos; por consiguiente este test no es exclusivo para *Cannabis*.

Prepare una lámina microscópica con la muestra a examinar añadiéndole una o dos gotas de solución de hidrato de cloral y riegue uniformemente la muestra en el centro de la lámina. Si el polvo está muy coloreado entonces pase la lámina sobre una llama suave, varias veces, de manera que el color de la solución se desvanezca un poco, procurando no calentar el solvente para evitar la evaporación. Coloque un cubreobjeto evitando que se formen burbujas debajo de él. Observe microscópicamente con objetivo de pequeño aumento y luego con mayor aumento. Cuando haya localizado los cistolitos procure difundir por la pared de la lámina una gota de HCl 6N y observe la inmediata liberación de burbujas de CO₂.

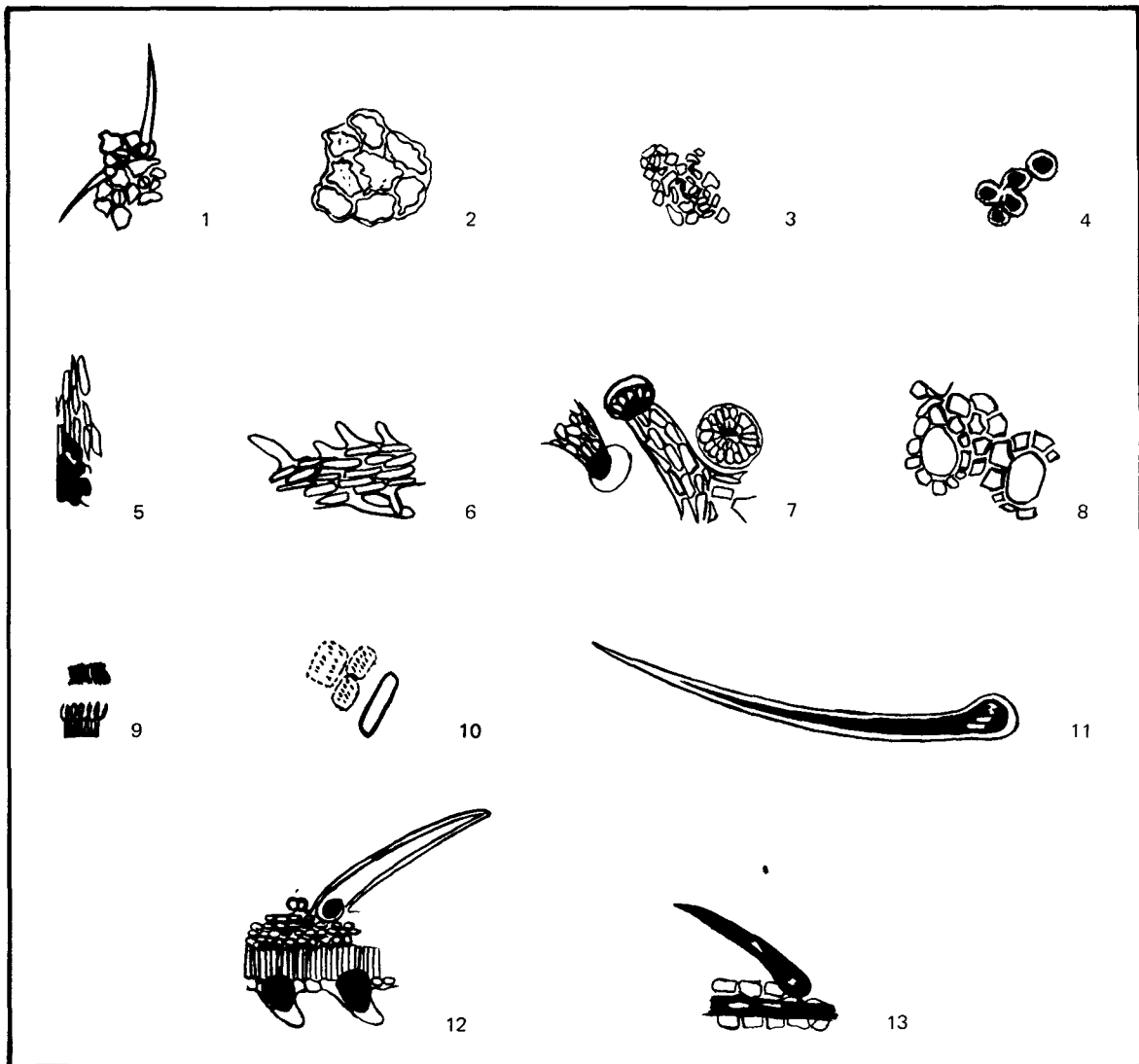


Fig. 22-8

Caracteres típicos del polvo de Marihuana:

1. Epidermis de la bráctea floral, mostrando pelos y estomas
2. Células del pericarpio del fruto
3. Epidermis inferior de la hoja
4. Células pétreas del fruto
5. Endospermo de la semilla
6. Estigma floral con papila
7. Pelos glandulares del perianto
8. Epidermis superior de la hoja
9. Vasos anillados y espiralados del tallo y hoja
10. Parénquima lignificado
11. Pelo del tallo, sin cistolito
12. Hoja mostrando pelos cistolíticos largos y cortos
13. Pelo sin cistolito y vaso laticífero en la epidermis del tallo

CAPITULO 23

**"SCREENING"
FITOQUIMICO
Y
ENSAYOS
GENERALES
DE
PUREZA
DEL
MATERIAL
VEGETAL**

Antes de realizar la extracción completa de la muestra a ser analizada, es necesario realizar pruebas preliminares sencillas y rápidas, que permitan detectar cualitativamente la presencia de determinados grupos de compuestos. Esto se logra mediante las técnicas de "screening", que se ayudan de la microquímica para evidenciar estos grupos de constituyentes mediante formación de precipitados, coloraciones o sublimados.

Estas reacciones de "screening" se caracterizan porque son selectivas para las clases o grupos de compuestos que se investigan, son simples y rápidas, detectan la mínima cantidad posible, y utilizan un mínimo de equipo de laboratorio.

No debe olvidarse que cuando se obtiene un resultado negativo, éste puede deberse tanto a la ausencia de la clase de compuesto buscada, como a la escogencia errónea del solvente extractor, o que estamos frente a alguna sustancia extraña interferente.

La microquímica ofrece las técnicas operativas siguientes con las cuales debemos familiarizarnos cuando pretendemos realizar los 'screening' fitoquímicos.

I. TECNICAS MICROQUIMICAS

Las técnicas operativas que ofrece la mi-

croquímica son microextracción, microfiltración, microprecipitación y microsublimación.

1 MICROEXTRACCION

Tomar de 10 a 100 mgs de la droga pulverizada.

a) Llevarlos a un tubo de ensayo y añadir unos 2ml del solvente escogido, cerrar el tubo y agitar, aplicando calor si es necesario, filtrar 3 gotas del extracto sobre un portaobjeto y dejar evaporar el solvente (véase microfiltración) para luego examinar al microscopio. Puede hacerse una pequeña modificación, consistente en **que después de la microfiltración no se deja evaporar el solvente, sino que se trata directamente con los reactivos químicos apropiados.**

Observe las precipitaciones o coloraciones producidas.

b) Extraiga la droga cruda directamente sobre la lámina microscópica, utilizando un cubre-objeto y aplicando con un gotero el solvente. Una vez que éste se haya evaporado, cristalizarán los constituyentes. Examine al microscopio estos cristales, típicos de la droga estudiada.

2 MICROFILTRACION

En un tubo de ensayo, macerar una pe-

NOTA Hemos conservado el termino ingles ya que su traduccion al espanol como tamizaje

o discriminacion, no encajan exactamente en la connotacion de aquel

queña cantidad del material vegetal pulverizado en 3 ml de solvente, vierta cuidadosamente 0,5 ml del macerado sobre una lámina perfectamente limpia, haga que el extracto escurra poco a poco a través de una cuña de papel de filtro (6 cm de largo por 2 3 cm de base) y deje que el filtrado gotee sobre otra lámina portaobjeto

3 MICROPRECIPITACION

A una gota del filtrado colóquese cerca una gota del reactivo precipitante, con un agitador una ambas gotas. Enfoque al microscopio y observe las características del precipitado

II. EL "SCREENING" FITOQUIMICO

A. PREPARACION DEL EXTRACTO TOTAL

- 1 Coloque 100 g del material vegetal o droga cruda, desecado y molido, en un balón de 500 ml
- 2 Añada 300 ml, de etanol al 80% o metanol al 80%
- 3 Caliente por una hora, al bdm o en camisa eléctrica
- 4 Deje reposar a temperatura ambiente. Filtre a través de embudo buchner recibiendo el filtrado en una fiola de 500 ml
- 5 Al balón original, agregue unos 50 ml del solvente usado rótelos para mezclar bien y extraer los restos de extracto, y pase su contenido de nuevo por el buchner
- 6 Mida el volumen total obtenido. Calcule la concentración, esto es, los gramos de droga cruda por cada mililitro de extracto

Este extracto en adelante se denomina *extracto total*

B "SCREENING" PARA ALCALOIDES

1 Preparación de la muestra

Coloque un volumen de 25 ml del extracto total equivalente a 50 g de material vegetal, en una cápsula de porcelana y evapore bajo campana, hasta una consistencia viscosa

2 Test Preliminar

- 2a) Añada 5 ml de HCl 2N al residuo de la evaporación anterior. Caliente agitando, al bdm por 5 min
- 2b) Retire la cápsula del bdm. Enfríela a temperatura ambiente
- 2c) Añada cerca de 0.5 g de cloruro de sodio en polvo, agite y filtre. Divida el filtrado en dos tubos diferentes
- 2d) A cada tubo añada gotas de S R de Mayer. Observe y califique de esta manera:
 - (i) Opacidad o suave turbidez (+)
 - (ii) Turbidez definida, pero sin floculación (++)
 - (iii) Precipitado coposo o floculación coposa (+++)
- 2e) Al segundo tubo añada gotas de S R de Mayer y observe los resultados. Si no hay precipitado, floculación o turbidez en cualquiera de los tubos se asume la ausencia de alcaloides. Si el resultado de la reacción puede traducirse en caso (+), moderado (++) o abundante (+++), se concluye afirmativamente la presencia de alcaloides

3 En una segunda porción del extracto alcohólico entero

- 3a) Repita los pasos desde 2a hasta 2c
- 3b) Al filtrado añada suficiente NH_4OH al 28% hasta alcalinidad evidente, o también solución de NaOH al 1% hasta alcanzar pH 8-9
- 3c) Transfiera la solución alcalina a un embudo de separación pequeño y extraiga dos veces con porciones de cloroformo de 5 ml c/u. Combine ambos extractos clorofórmicos y remueva el cloroformo al bdm bajo campana
- 3d) Al residuo añada 2,5 ml de HCl 2N y agite al bdm por unos minutos. Filtre

- v divida el contenido en dos tubos pequeños, permitiendo que se enfríen a temperatura ambiente
- 3e) Repita los pasos 2d v 2e como se han descrito. Si se estima en cualquiera de los tubos resultados (++) , (+++), la presencia de alcaloides con Nitrógeno primario, secundario o terciario es positiva

4 *Test para Alcaloides Cuaternarios v/o Amino óxidos Básicos*

Las bases cuaternarias v/o amino óxidos presentes, se encontrarán en el extracto acuoso alcalino que permanece en el embudo de separación utilizado en el paso 3c

- 4a) Transfiera esta solución a un beaker pequeño v acidifique suficientemente con HCl 2N gota a gota, con agitación. Filtre, o si la solución no es clara, centrifúgela por 15 minutos
- 4b) El extracto clarificado obtenido en el paso anterior, divídalo en dos porciones iguales en sendos tubos de ensayo v agregue S R de Mayer a uno v S R de Wagner al otro. Observe los resultados tal como lo hizo en los pasos 2d v 2e
- 4c) Para considerar si estamos en presencia de bases cuaternarias o bases amino óxidos, debe observarse la reacción en ambos tubos v ver si se puede calificar el test como (++) o (+++). Debe despreciarse un resultado de (+), ya que puede provenir de una extracción incompleta de bases primarias, secundarias o terciarias en el paso 3c

C. COMPUESTOS POLICICLICOS (SAPONINAS y ESTEROLES)

La presencia de saponinas se evidencia por la aparición de espuma persistente una media hora después de agitar la droga cruda con agua caliente por tres minutos. Este es un método de detección rápido v simple pero no diferencia las saponinas triterpenoides de

las esteroidales. Si la espuma es poca v fugaz puede atribuirse a una mínima concentración de saponinas o también a la presencia de proteínas o ácidos orgánicos

Inicialmente, el método de extracción elimina almidones, azúcares y proteínas, cuya presencia produce alquitranes como resultado de la hidrólisis ácida, al requerirse mayores cantidades de ácido puede destruirse alguna de las saponinas. HCl 2N en alcohol a temperatura de reflujo o HCl 0,5N bajo presión, hidrolizan completamente las saponinas

Como todas las saponinas son solubles en alcohol al 80%, generalmente se extraen con este solvente, si este extracto alcohólico se mezcla con una sustancia de glóbulos rojos se observará hemólisis

Las saponinas triterpenoides se presentan tanto como heterósidos como triterpenos libres. No ocurre igual con las saponinas esteroidales, que nunca se encuentran como saponinas libres, cosa rara, ya que saponinas esteroidales específicas están en los tejidos. Para diferenciar estos dos grupos entre sí, el procedimiento envuelve

- Hemólisis ocasionada por el extracto saponínico,
- Extracción de las saponinas crudas después de hidrólisis, v
- Análisis mediante espectroscopía ultravioleta o infrarroja de los hidrolizados y de los acetatos de las saponinas

La reacción de Liebermann-Burchard se utiliza para detectar v diferenciar las saponinas esteroidales de las triterpenoides, las primeras producen coloraciones azul o azul verdoso, mientras que para las segundas se observa rojo, rosado o púrpura. Estas coloraciones varían según la técnica con que la reacción se ha conducido y también por la interferencia que pueden causar carotenos, xantófilas v esteroides saturados que puedan estar presentes

Características estructurales primordiales para la formación del color con S R Liebermann, son en las esteroidales, dos dobles enlaces conjugados en el anillo B, o un doble

enlace y un grupo metileno en C₇ que pueda sufrir oxidación y deshidratación. En los triterpenoides pentacíclicos un grupo metileno en C₁₁ del anillo C. Los ésteres de los esteroides dan un color más intenso que sus alcoholes correspondientes, con los triterpenos pentacíclicos y sus ésteres se ha observado lo opuesto.

Estas sustancias policíclicas también pueden diferenciarse cromatografiándolas y detectándolas con tricloruro de antimonio o los ácidos sulfúrico, clorosulfónico, fosfotúngstico y fosfomolibdico, o nitroprusiato de sodio.

SAPONINAS

1 *El Test de la Espuma*

- 1a) 100 mg de la muestra seca se colocan en un tubo de ensayo seco y limpio. En otro tubo se coloca un "control" de 1 ml de una solución preparada con 100 mg de droga saponínica conocida (p.ej. *Quillaja saponaria*).
- 1b) Añada 10 ml de agua destilada a cada tubo, tápelos y agítelos vigorosamente por 0,5 min, permita que los tubos reposen en posición vertical por media hora.
- 1c) Observe si se ha formado espuma en una zona de 3 cm por encima de la superficie del líquido. Si persiste después de 30 minutos se presume la presencia de saponinas.

2 *Test de la Hemólisis*

- 2a) Se preparan 600 ml de solución fisiológica.
- 2b) Se toman 20 ml de sangre fresca y se lavan con 100 ml. de la solución fisiológica.
- 2c) Centrifugue por 5 min, deseche el sobrenadante y vuelva a lavar con otros 100 ml.
- 2d) Suspenda los glóbulos rojos en los 400 ml restantes.
- 2e) 1 ml del extracto alcohólico total (obtenido en II, A) se mezcla con 10 ml.

de la suspensión preparada en 2d. Dejese en reposo por 5 min y luego centrifugue por igual período de tiempo. Si el líquido sobrenadante queda rojo, indica reacción positiva.

ESTEROLES INSTAURADOS

- 1 Evapore en una cápsula el equivalente a 10 g del extracto total hasta sequedad, al bdm, bajo campana.
- 2 Retire la cápsula y deje que se enfríe a temperatura ambiente.
- 3 Añádale unos 10 ml de éter de petróleo, para retomar los pigmentos, agitando por unos minutos, permita que se asiente y luego deseche el líquido sobrenadante. Repita hasta que el solvente quede claro.
- 4 Añada 10 ml de cloroformo agitando por 5 min, decante sobre un tubo de ensayo y agregue unos 100 mg de sulfato de sodio anhidro. Agite suavemente y filtre sobre un tubo de ensayo seco, dividida el filtrado en 3 tubos que estén completamente secos y rotúelos 1, 2 y 3.

1 *Reacción de Liebermann para esteroides Instaurados y Triterpenos*

- 1a) Añada tres gotas de anhídrido acético al tubo N° 1, mezclando con suavidad.
- 1b) Añada una gota de ácido sulfúrico concentrado y mezcle.
- 1c) Observe los cambios de color inmediatamente y hasta por el período de una hora, comparando cualquier cambio de color con el control (tubo N° 3).

2 *Reacción de Salkowsky para esteroides no saturados*

- 2a) Con el contenido del tubo N° 2 practique la reacción con ácido sulfúrico observando cualquier cambio (inmediato o gradual hasta por una hora) del color en la zona de unión del extracto con el ácido. Un color rojo cereza indica la presencia de esteroides no saturados.

D. CARDENOLIDOS y BUFADIENOLIDOS

La detección de los cardenólidos por el método de Krider, recurre a la cromatografía de papel de un extracto purificado con hidróxido de plomo, el cual precipita las sustancias no glicosídicas que puedan interferir; sin embargo, este paso puede descartarse en algunos casos.

La detección de glicósidos cardiotónicos y/o agliconas se efectúa aplicando uno o más reactivos al extracto líquido o a un papel de filtro donde éste se haya absorbido, o también al cromatograma del extracto.

Los reactivos específicos para los grupos metilenos activos del C_{17} de la lactona insaturada se utilizan para la evaluación cuali y cuantitativa de glicósidos cardiotónicos. Los reactivos de Legal, Kedde y Raymond dan coloraciones púrpura, violeta y azul, respectivamente, con estos glicósidos. Por otra parte, los reactivos propios de la unidad dexosiazúcar (Killiani y Keller) dan, por supuesto, resultados negativos con las agliconas. Para detectar el núcleo esteroidal se utiliza comúnmente los reactivos de Liebermann y el de Carr-Price.

Cuando se investigan glicósidos cardiotónicos deben llevarse a cabo las reacciones apropiadas para detectar la presencia del desoxiazúcar y del núcleo esteroidal. Habiéndose logrado un resultado positivo en ambos casos, se realiza el test confirmatorio de la presencia de una lactona insaturada en C_{17} . La positividad de estas tres reacciones confirman tales compuestos. Pero si esta última reacción es negativa y las dos primeras positivas, concluimos que estamos en presencia de digitanólidos farmacológicamente inactivos, que carecen de la lactona α , β insaturada en C_{17} propia de los glicósidos cardiotónicos normales.

1. Presencia de esteroides insaturados:

Utilice el método descrito anteriormente.

2. Presencia de lactonas insaturadas:

- 2a) En un papel de filtro coloque 3 gotas del extracto vegetal total en concentracio-

nes de 0.1, 0.2 y 0.3 ml. En otro papel de filtro proceda igualmente con un control referencial de un extracto alcohólico preparado de modo similar, de *Digitalis purpurea*.

- 2b) Seque el papel completamente con una corriente de aire caliente.
2c) Rocíe el papel con el reactivo de Kedde modificado.
2d) Cuidadosamente seque el papel como se hizo en (2b) y observe el cambio de color. La aparición de una mancha coloreada o un anillo púrpura alrededor de la muestra, concluye como positiva la presencia de lactonas insaturadas. Si 2 resulta positivo, se continúa con 3.

3. Presencia de 2-desoxiazúcares:

- 3a) Coloque 10 ml. del extracto alcohólico total en una cápsula y evapore hasta sequedad al bdm.
3b) Utilice éter de petróleo para remover cualquier pigmento del extracto seco. Repita este proceso tanto como sea necesario.
3c) Deseche el éter de petróleo residual. Añada 3 ml. de cloruro férrico (0.3 ml. de cloruro férrico al 10% en 50 ml. de ácido acético glacial); agite y transfiera esta solución a un tubo de ensayo.
3d) Sujetando el tubo en ángulo de 45° permita que 1 ml. de ácido sulfúrico concentrado corra lentamente por las paredes del tubo, sin agitar.
3e) Observe cuidadosamente la aparición de un anillo púrpura en la interfase, indicador de la presencia de 2-desoxiazúcares.

Si las reacciones de Kedde y de Keller-Killiani son positivas y si el test de Liebermann-Buchard da un color azul-verdoso, se tendrá un buen indicio de la presencia de glicósidos cardiotónicos. Un test negativo de Keller no necesariamente descarta la presencia de estos heterósidos; pero las reacciones negativas de Kedde o de Liebermann, definitivamente aseguran su ausencia.



Fig. 23-1. Vista parcial del Laboratorio de Productos Naturales de la Fac. de Farmacia de la U.C.V. Las labores de investigación científica y la experimentación en Farmacognosia están en rango de primer orden en nuestra Universidad.

E. FLAVONOIDES y LEUCOANTOCIANINAS

El test de la cianidina, de Wilstatter, detecta compuestos que tienen el núcleo de la γ -benzopirona. Las coloraciones generalmente se desarrollan unos dos minutos después de la adición del ácido y sus intensidades dependen de la cantidad de flavonoides presentes en la muestra. Cuando el extracto vegetal es muy pigmentado, la interpretación del resultado se hace difícil.

La evidencia positiva tanto para la aglicona como para el heterósido está dada por coloraciones desde el anaranjado hasta el rojo (flavonas), del rojo al carmesí (flavanoles), del carmesí al fucsia (flavanonas) y ocasionalmente de verde o azul.

Las xantonas también dan positiva la reacción de la cianidina, pero no así las chalconas y las auronas, a menos que sus extractos etanólicos se traten con HCl concentrado, apareciendo de inmediato un color rojo.

380

Las antocianinas pueden identificarse tratándolas con HCl al 1% seguido por calentamiento y observación del color anaranjado-rojizo a azul-rojizo, en la ebullición.

Las leucoantocianinas pueden ser fácilmente detectadas por el método de Bate-Smith, que consiste en digerir una pequeña muestra del material con HCl 2N en 1-propanol por 20 a 30 minutos; se desarrolla una fuerte coloración roja o violeta, en caso positivo.

Las catequinas dan un color azul o verde con cloruro férrico, pero este ensayo no es exclusivo de estos compuestos. Un tratamiento del material vegetal con benceno, seguido de otro con éter sulfúrico, produce un extracto contentivo de las catequinas; si se cromatografía y el cromatograma se rocía con ácido p-toluen-sulfónico al 3% en etanol, calentando, se obtendrán manchas amarillas.

1. Preparación del extracto:

- 1a) Evapore unos 30 ml del extracto alcohólico entero, hasta sequedad, al bdm bajo campana.

- 1b) Retire la cápsula y permita que se enfíe.
- 1c) Extraiga el residuo con 15 ml de éter de petróleo y filtre. Repita con volúmenes adicionales de solvente hasta que las últimas porciones sean incoloras. deseche los extractos etéreos contentivos de esteroides e impurezas (resinas, alquitranes, clorofilas, etc)
- 1d) Disuelva el residuo en 30 ml de etanol al 80% y filtre. Ponga 2 ml del filtrado en cada uno de tres tubos de ensayo. El tubo N° 1 sirve de control.

2 Test de la Cianidina

- 2a) Prepare un patrón referencial con los glicosidos rutina o quercetina en solución alcohólica al 80%.
- 2b) Al tubo N° 2 agregue 0.5 ml de HCl concentrado y 3 virutas de magnesio.
- 2c) Observe cuidadosamente los cambios de coloraciones dentro de los 10 minutos siguientes.
- 2d) Si persiste alguna coloración, enfríe, diluya con igual volumen de agua y añada 1 ml de alcohol octílico, agite y permita que se separen las capas observando el color en cada una. Compare con el patrón referencial, de 2a.

3 Test de las Leucoantocianinas

- 3a) Al tubo N° 3, añada 0.5 ml de HCl concentrado y caliente al bdm por 5 min. Un color rojo violáceo es indicador de la presencia de leucoantocianinas. Si éste no aparece inmediatamente (su formación puede ser lenta) deje reposar la solución hasta por una hora.

4 Otra Técnica

- 4a) Ponga 100 mg de droga cruda en un tubo de ensayo.
- 4b) Cubra la muestra con suficiente HCl 2N en n-propanol permitiendo que se digiera por unos 30 minutos.
- 4c) Observe los cambios de color. Un intenso rojo o violeta indican positividad de la reacción.

F TANINOS y POLIFENÓLES

Los métodos para la detección de taninos están basados en el poder de éstos para precipitar proteínas, haciéndose la reacción más sensible por la salificación (*salting out*) del complejo proteína-tanino, si la precipitación se observa sólo con la solución salina, control) es un test falso positivo. Los test positivos se confirman por la adición de cloruro férrico al extracto, resultando un precipitado azul oscuro, verde o azul verdoso, que se debe a la **reacción entre el cloruro férrico y los grupos fenólicos del tanino**. Si están presentes otros compuestos fenólicos que no sean taninos, se debe realizar el test gelatina-cloruro, el cual, aunque se produzcan coloraciones por la adición de cloruro férrico, dará negativo.

1 Procedimiento

- 1a) Evapore un volumen de extracto etanólico total equivalente a 10 g del material vegetal, hasta sequedad, al bdm.
- 1b) Agregue 25 ml de agua destilada, calentando el residuo y mezclando bien, deje luego que se enfríe espontáneamente. Añada 4 gotas de solución de NaCl al 10% de modo de salificar cualquier compuesto no tánico y por consiguiente eliminar la posibilidad de test falso-positivos.
- 1c) Filtre la solución o suspensión resultante y coloque 3 ml de filtrado en cada uno de 4 tubos de ensayo.
- 1d) A cada tubo agregue el reactivo como se especifica.
 - (i) El tubo N° 1, sirve de control.
 - (ii) Al tubo N° 2, agregue 5 gotas de solución de gelatina al 1%, observe la posible formación de precipitado.
 - (iii) Al tubo N° 3, añada 5 gotas del reactivo gelatina-cloruro (gelatina al 1% + NaCl al 10%), observe si hay precipitación.
 - (iv) Al tubo N° 4, añada 4 gotas de S.R. FeCl_3 y observe el color o precipitado producido en la solución.

2 Interpretación de los resultados

- 2a) Si no hay reacción con cloruro férrico, los compuestos fenólicos y taninos están ausentes
- 2b) Si no hay precipitación (test de la gelatina cloruro, negativo) pero se producen coloraciones después de la adición de cloruro férrico, se concluye que no hay taninos presentes y que los cambios de color se deben a la presencia de otros tipos de constituyentes de naturaleza fenólica
- 2c) Si después de añadido el cloruro férrico se producen coloraciones verde azulado o verde-negruzco (asumiendo que se notó precipitación después de hacerse el test de la gelatina-cloruro), indica presencia de taninos del tipo catecol
- 2d) Si después de la adición de cloruro férrico (asumiendo que se notó precipitación posteriormente al test de la gelatina cloruro) aparece un color azul-oscuro, denota la presencia de taninos tipo pirogalol

G. ANTRAQUINONAS

1 Test de Borntrager

- 1a) Evapore el equivalente de 1 g del extracto total, hasta sequedad utilizando bdm. bajo campana
- 1b) El residuo se retoma con 30 ml de agua destilada y se filtra
- 1c) Agite el filtrado con 10 ml de benceno en un embudo de separación y permita la separación de las capas
- 1d) Transfiera la capa bencénica a un tubo de ensayo y agregue 5 ml de S R amoníaco y agite
- 1e) Observe en la capa alcalina el color rojo, indicador de la presencia de antraquinonas

2 Test de Borntrager modificado

- 2a) Caliente 0.3 g del material vegetal con 10 ml de KOH 0.5 N y 1 ml de peróxido de hidrógeno diluido, por 10 minutos

- 2b) Enfríe la mezcla y filtre, añada unas 10 gotas de ácido acético glacial, suficiente para acidificar
- 2c) Esta solución se extrae con 10 ml de benceno en un embudo de separación
- 2d) A una porción de la capa bencénica se le añaden 2 a 3 ml de S R de amoníaco y se mezcla
- 2e) Un color rojo o rosado en la capa orgánica indica, la presencia de antraquinonas

H GLICOSIDOS CIANOGENICOS

1 Procedimiento

- 1a) Coloque unos 5 g del material vegetal en una fiola de 125 ml y agregue suficiente agua para humedecer la muestra
- 1b) Prepare un papel de picrato de sodio sumergiendo una tira de papel de filtro Whatman N° 1, en una solución recientemente preparada de picrato de sodio (5 g de CO_3Na_2 + 0.5 g de ácido picrico y cantidad suficiente de agua para 100 ml), conserve esta solución en un frasco seco
- 1c) Cerca de 1 ml de cloroformo se añade a la muestra humedecida para resaltar la actividad enzimática
- 1d) Inserte el papel de picrato de sodio en el recipiente con la muestra, dóblalo sobre la boca de la fiola pero sin que toque las paredes de la misma
- 1e) Tape la fiola y caliéntela a 35° C, por unas tres horas
- 1f) Observe los cambios de coloración del papel. Si en tres horas no se produce ninguno, puede afirmarse la ausencia de glicósidos cianogénicos, pero si en un cuarto de hora, el papel cambia de amarillo a diferentes tonos de rojo indica la presencia de HCN en concentraciones bastante apreciables

I REGISTRO DE RESULTADOS OBTENIDOS

Los resultados obtenidos con el "screening" fitoquímico son tabulados de acuerdo a la TABLA 23-1

TABLA 23-1

REPORTE DEL "SCREENING" FITOQUIMICO

ENSAYO	EXTRACTO ALCOHOLICO	EXTRACTO EN ETER PETROLEO
ALCALOIDES		
COMP. FENOLICOS		
2-DIOXI AZUCARES		
ESTEROLES		
FLAVONOIDES		
LACTONAS INSATURADAS		
LEUCOANTOCIANINAS		
HETEROSIDOS ANTRAQUINONICOS		
SAPONINAS		
TANINOS		
TRITERPENOS		
GLICOSIDOS CARDIOTONICOS		

NOMBRE DE LA ESPECIE BOTANICA: _____

ORGANOS MOLIDOS: _____

PESO DEL MATERIAL SECO: _____

EXTRACTO EN ETER DE PETROLEO: _____

SE CONCENTRO Y PESO: _____

EXTRACCION CON ALCOHOL ETILICO: _____

SE CONCENTRO Y PESO: _____

ENVIADO A "SCREENING" FARMACOLOGICO: _____

a) EXTRACTO ALCOHOLICO: _____

a) EXTRACTO ETereo: _____

Fecha: _____

Firma del Analista: _____

III. ENSAYOS FISICOQUIMICOS DIRECTOS SOBRE TEJIDOS VEGETALES

Sales de Potasio:

1. Con una solución de dipicrilamina de sodio, se forman rombos amarillos, con ángulos o agregados ramificados.
2. El corte seco colocado en una solución verde de nitrito de cobre, y calentado, aparecen cubitos marrones oscuros de nitrito de potasio-cobre.

Sales de Sodio:

Están muy esparcidas en las plantas, especialmente en las algas. La comprobación se hace colocando los cortes en la solución de acetato de zinc-uranilo. A la luz ultravioleta los cristales se observan fuertemente fluorescentes, con ambos extremos afilados; pueden también ser romboidales, hexagonales y deformados.

Sales de Calcio:

Se presentan como oxalato de calcio, solubles en ácidos minerales. Se les encuentran en forma de drusas, rafidios y cristales individuales. La lámina media de la pared celular está ligada a la pectina y es soluble en el jugo celular.

1. Después de la adición de ácido sulfúrico del 3 al 5% se forman agujas y cristales con sus extremos ranurados. La reacción se hace más sensible al aplicar ácido sulfúrico en alcohol de 96%. Con ácido sulfúrico al 75% se forman agujas de yeso (sulfato de calcio).
2. Como picolonato de calcio: Se utiliza el ácido picrolónico puro saturado en alcohol al 20%. Se forman cristales amarillos, granulados, de superficies múltiples, insolubles en cloroformo y agua y difícilmente solubles en alcohol de 90. Si se

exige especial sensibilidad, se disuelve el ácido picrolónico en agua pura destilada.

El ácido oxálico de los cristales de oxalato de calcio se comprueba como sal de plata, poniendo el corte de la droga en una solución de nitrato de plata acidulada (10% de AgNO_3 en 10% de HNO_3). Alrededor de cristales de oxalato de calcio se forman lentamente prismas de oxalato de plata.

Se comprueba el ácido carbónico de los carbonatos de calcio contenidos en los cistolitos, observando las burbujas de gas que surgen al añadir ácido clorhídrico. El agua de barita se enturbia en presencia de ácido carbónico.

Sales de Magnesio:

Se detectan fácilmente en las cenizas vegetales como fosfato de magnesio amoniacal.

Sales de Hierro:

Se trata con una solución de ferrocianuro de calcio al 5% y se añade ácido clorhídrico al 3%, produciéndose coloración azul.

Sales de Cobre:

Se reconoce como ferrocianuro de cobre mediante ferrocianuro de calcio y ácido clorhídrico, produciéndose una coloración marrón.

Sales de Yodo:

Los cortes vegetales se mezclan con algo de almidón y se agrega una solución de agua oxigenada al 3%, la cual libera al yodo y el almidón se colorea de azul. También los cortes pueden colocarse en una solución de almidón que contenga más o menos un 1% de H_2SO_4 y 0,25% de nitrito de sodio recientemente preparado; los cortes se colorean, enseguida, de azul.

Nitratos:

Se ponen los cortes en una solución de nitrón del 10% en ácido acético; se forman agujas con extremos truncados. Con oxálico se dan cristales similares, pero con extremos afilados. Para la diferencia se absorbe el líquido cuidadosamente y se añade difenilamina en ácido sulfúrico al (1%). Los cristales se disuelven, generando color azul intenso.

Azufre:

Se detecta con una solución de cloruro de calcio al 1% como sulfato de calcio o con una solución al 1% de cloruro de bario como sulfato de bario (precipitado de granos pequeños). El azufre elemental de ciertas algas se detecta oxidándolo con vapores de bromo, a sulfato, y evidenciándolas como yeso.

Hidratos de Carbono:

La reacción del α -naftol (Molisch) resulta positiva con todas las categorías de azúcares, inulina, almidón y por lo tanto no es específica. Se humedece la muestra con solución de α -naftol al 20% en alcohol y se añade ácido sulfúrico concentrado. Aparece una coloración roja violácea.

Monosacáridos:

Solución de Fehling: Se mezcla una gota de la solución A más otra de la solución B. Se deposita el corte y se calienta. Se hace visible un precipitado de óxido de cobre, rojo anaranjado, amorfo.

Las cetosas se prueban según Seliwanoff: se calienta con ácido clorhídrico concentrado con un 0,5% de resorcina, generándose una coloración roja.

Para la formación de ozonas, en una gota del reactivo de la fenilhidrazina se coloca el corte a examinar, cubierto con portaobjeto. Se mantiene durante tres minutos bajo la acción de vapor de agua; aparecen las agujas amarillas de la ozasona.

Inulina:

Aparece en forma de cristales esféricos que no se colorean de azul con el yodo y dan reacción positiva con el ácido sulfúrico y el naftol.

Celulosa:

Produce con el reactivo de cloro-zinc-yodo, en frío, una coloración azul violeta. Tratando con ácido sulfúrico al 80% y con adición de agua y yodo en solución, se forma una coloración azul. La celulosa es soluble en cuoxam preparado mediante disolución reciente de hidróxido de cobre en amoníaco concentrado. También la celulosa se disuelve con ácido sulfúrico concentrado y ácido crómico al 50%.

Hemi-Celulosas:

Son fácilmente solubles en ácido sulfúrico al 3%; algunas hemicelulosas lo son en solución caliente de hidrato de cloral.

Pectinas:

Son insolubles en cuoxam y fácilmente solubles en agua caliente y se colorean igual que los mucílagos, con azul de metileno o el rojo neutro.

Quitina:

Polisacárido conteniendo grupos aminos y acetilos y de grupos glucosaminoacetatos dispuestos en cadena. La pared celular de muchos hongos está constituida por quitina, la cual se transforma hirviéndola con lejía de sosa a 140° y luego coloreándola con solución de yodo y ácido sulfúrico al 1%, dando un color violeta.

Lignina:

La lignina se detecta calentando el material con lejía de sodio al 40%, una hora a 130° C. Después del lavado se practica la reacción de cloro-zinc-yodo igual que a la celulosa, produ-

ciéndose un color rojo violeta. Si se quiere hacer una reacción sobre membranas fibrosas, se humedece con una solución de floroglucina y luego con ácido clorhídrico al 5%, se obtiene una coloración roja. Si durante cinco minutos se trata con una solución de permanganato, se lava con agua, luego se reacciona por dos minutos con ácido clorhídrico diluido, se lava de nuevo y se trata con amoníaco, aparece una coloración rosada.

Una solución de sulfato de anilina al 2% en agua, produce una coloración amarilla con las fibras de madera.

Mucílagos y gomas

La característica de los mucílagos de hincharse se hace visible tratándolos con idantreno. Se pone el corte seco o el polvo, en la solución de dos partes de idantreno con ocho partes de agua y se observa inmediatamente que los trozos de mucílagos se hinchan, observados al microscopio se muestran con manchas claras llenas de partículas de idantreno, o sea aparece como una mancha transparente en el preparado oscuro.

Aceites fijos

Se combinan fácilmente en éter, clorofor-mo, éter de petróleo, pentano y acetona. En alcohol al 90% son algo solubles. Los cortes, en hidrato de cloral y rojo escarlata al 0,5%, dejándolos bajo calentamiento durante algún tiempo, aparecen las grasas como esferas rojas en el preparado. Después del tratamiento con sudán III en glicerina, aplicando calor y lavando con alcohol al 50%, aparecen las gotas de grasas coloreadas de rojo.

Corcho y cutina

Al contrario de la celulosa son insolubles en cuoxam, ácido sulfúrico concentrado y ácido crómico al 50%. Se pueden colorear utilizando colorantes grasos, p. ej. con una solución al 6% de rojo sudán III en alcohol y glicerina a partes iguales, durante media hora, calentando de vez en cuando y lavando bajo

el microscopio con alcohol de 50 hasta que toda materia colorante superflua se elimine y solo sea visible la materia colorante acumulada en el corcho. También puede usarse el rojo escarlata al 0,5% en solución de hidrato de cloral, con adición de amoníaco a manera de alcalinizar, se calienta varias veces y se observa al cabo de diez minutos las paredes celulares del corcho se colorean de rojo.

Las células del corcho también pueden tratarse con lejía de potasio al 40%, con calentamiento cuidadoso se producirá una coloración amarilla e hinchamiento de la membrana del corcho, si se calienta un poco más, habrá disolución de la membrana y presentación de masas granulosas.

Albúminas

Generalmente son granos de aleurona que se presentan en variadas formas en muchas semillas. La comprobación de la presencia de albúmina se hace por reacciones coloreadas, debiéndose tener en cuenta que la reacción positiva sólo indica la presencia de un cierto grupo en la molécula de albúmina.

La *reacción de Million* produce, cuando se calienta con el corte, una coloración roja difusa, que indica el grupo de la tirosina en la molécula de albúmina.

La *reacción del Biuret* utiliza solución saturada de sulfato de cobre por más o menos media hora, luego de lavar con agua y tratar con lejía de potasio al 40% se forma una coloración **violeta** que indica grupos CONH_2 , o sea el enlace peptídico.

La *reacción xantoproteica* utiliza ácido nítrico concentrado el cual colorea la albúmina, cuando se calienta de amarillo y al sobre saturarla con amoníaco el color se toma pardo marrón. La reacción no es completamente específica puesto que también las resinas dan una coloración amarilla. Esta reacción es causada por el grupo del triptófano y la fenilalanina.

Los granos de aleurona son disueltos en hidrato de cloral y para hacerlos visibles se colocan los preparados en aceite de almendras glicerina o una solución de azúcar concentrada así aparecen como pequeñas esferitas. Los com-

ponentes de un grano de aleurona se pueden visualizar si el corte se coloca en sacarosa concentrada conteniendo yodo, o mejor, en una solución de yodo glicerina. Al cabo de unos minutos se ve el cristalóide coloreado de amarillo oscuro en la masa clara y el globoide se percibe como una esferita incolora.

En los frutos de Umbelíferas los granos de aleurona contienen drusas de oxalato de calcio. En preparaciones con hidrato de cloral, el grano de aleurona se disuelve, haciéndose visible las drusas, según el número de drusas, se puede deducir el número de granos de aleurona presentes.

Aceites Volátiles

Los aceites volátiles en los tejidos, son solubles en solución de hidrato de cloral, lo cual los diferencia de los aceites fijos, que no lo son y cuyas gotas son visibles en la solución de cloral. Aceites volátiles que contengan aldehídos y cetonas pueden hacerse reaccionar con los reactivos de la nitrofenilhidrazina, la nitrometilhidrazina y la semicarbámina, entre otros. Se le solubiliza en ácido acético del 15 al 30% y se calienta en un tubo de ensayo. Los vapores del aceite volátil se ponen en contacto con el reactivo, al reaccionar se separan cristales que se lavan, se desecan y se les determina el punto de fusión el cual sirve para identificar el aceite. Los aceites que contienen grupos alcohol, como por ejemplo, el mentol, se les oxida a acetonas o aldehídos, el mentol se transforma en mentona mediante ácido crómico. La Tabla 23.2 presenta algunos aceites volátiles comunes y los puntos de fusión de los cristales formados con algunos reactivos.

Resinas y látex

Las primeras son visibles en preparados acuosos, como gotas y masas marrones, ya que son insolubles en agua. Son solubles en el hidrato de cloral además de alcohol, éter y cloroformo. Los jugos lactíferos se presentan en preparaciones microscópicas como esferitas de emulsiones conteniendo en la fase acuosa, albú-

minas, gomas, o sales de alcaloides, y en la lipoide, resinas, estearinas o aceites. En preparado de cloral la resina es separada en parte, y la gota de emulsión aún presente se hace considerablemente más transparente. Los jugos lactíferos son susceptibles de colorearse por el rojo escarlata. Las gotas de caucho se colorean con vapores de bromo de un color anaranjado oscuro o rojo.

Glicósidos

En la mayoría de los casos, se utiliza el reconocimiento de la aglicona, para comprobar al glicósido, utilizando la sublimación. (Ver Cap. 27).

Alcaloides

Se aplican reactivos de precipitación o de coloración, directamente al corte del tejido seco, o se extrae éste con agua acidulada o con cloroformo alcalinizado, se efectúa el ensayo sobre el extracto. (Ver Cap. 28).

Taninos

Al observarse al microscopio drogas que contienen taninos, se destacan éstos como masas de contenido marrón oscuro y/o rojo. Han de considerarse como productos de oxidación y condensación. Los flobafenos no dan reacciones especiales, se disuelven en hidrato de cloral y son de color rojo. En muchas células se observan inclusiones a menudo estratificadas, masas insolubles que se detectan con la presencia de fluoroglucina, también con la reacción de la vainillina y el ácido clorhídrico se humedecen con solución de vainillina alcohólica al 1% y se agrega ácido clorhídrico, apareciendo una coloración roja brillante. También en estas inclusiones pueden hacerse visibles (color rojo), humedeciéndolas con p-dimetilaminobenzaldehído al 3% en ácido sulfúrico al 60%.

TABLA 23-2

Aceite Volátil	Reactivo disuelto en:	Cristales de Sublimado: P. F.
Acetaldehído	p-nitrofenilhidracina saturada en ácido acético al 15%.	Sublimado en agujas amarillas P. F. = 127-128.
Benzaldehído	1) p-nitrofenilhidracina saturada en ácido acético al 15%.	Finas agujas P. F. = 190°.
	2) p-nitrofenilhidracina saturada en ácido acético al 30%.	Finas agujas. P. F. = 262.3°.
Cinamaldehído	1) p-nitrobenzohidracina saturada en ácido acético al 30%.	Agujas y drusas. P. F. = 222°
	2) Semioxamazida saturada en agua.	Finas, afieltradas agujas P. F. = 274°
Anisaldehído	p-nitrobenzohidracina saturada en ácido acético al 30%.	Prismas a menudo deformados. P. F. = 202°
Vainillina	1) p-nitrobenzohidracina saturada en ácido acético al 30%.	Agujas largas, amarillas. P. F. = 230°
	2) Semicarbácida saturada en agua.	Cristales rectangulares y de ángulos oblicuos. P. F. = 232°
Acetona	p-nitrofenilhidracina saturada en ácido acético al 15%.	Agujas amarillas. P. F. = 148°
Carvona	Cloruro de semicarbácida saturada en agua.	Prismas con extremos ranurados. P. F. = 141°
Mentona	Cloruro de semicarbácida saturada en agua.	Agujas. P. F. 184°

IV. ENSAYOS GENERALES DE PUREZA DE DROGAS CRUDAS

A. MATERIA EXTRAÑA

Para las drogas oficinales se especifica que no deben contener más de un máximo dado de materia extraña.

Para su determinación pénsese de 25 a 500 gramos de la muestra para análisis y extiéndase sobre una superficie; sepárese a mano, lo más completamente posible, la materia extraña, que se pesará y referirá a 100 gramos de muestra.

B. CENIZAS TOTALES

En un crisol tarado se pesa exactamente una cantidad del material vegetal o droga cruda,

triturada, que represente de 2 a 4 gramos de la sustancia desecada y sométase a ignición a temperatura baja, que no exceda del rojo mate, hasta que la muestra quede exenta de carbón. Determine el peso de las cenizas.

Si no ha sido posible obtener cenizas exentas de carbón, agítase la masa carbonizada con agua caliente, recójase el residuo insoluble en un papel de filtro que no deje ceniza y sométase a ignición el residuo y el papel de filtro hasta que la ceniza sea del todo casi blanca. Añádase entonces el filtrado, evapórese a sequedad, y caliéntese todo al rojo naciente. Si de esta manera tampoco se obtienen cenizas exentas de carbón, entonces enfríese el crisol, agréguese 15 ml. de alcohol, desintégrese las cenizas con un agitador, quémese el alcohol hasta agotarlo y luego caliente al rojo naciente. Enfríe, pese la ceniza y calcule el porcentaje de ceniza total en el peso de la muestra.

Esta ceniza total, que generalmente contiene carbonatos, fosfatos, sulfatos cloruros, óxidos, etc., de calcio, magnesio, potasio, sodio, aluminio, hierro y otros elementos metálicos, no necesariamente representan todos los elementos inorgánicos de la droga, ya que las sales amoniacales y algunos nitratos y óxidos alcalinos se volatilizan o son convertidos en carbonatos.

C CENIZA ACIDO-INSOLUBLE

Las cenizas obtenidas según las instrucciones anteriores se hierven con 25 ml de HCl diluido por 5 minutos, se recoge la materia insoluble en un crisol de Gooch tarado o en un filtro que no deje cenizas. Lávese con agua caliente, sométase a ignición y pésese. Por el peso del material tomado para el ensayo, determínese el porcentaje de ceniza ácido insoluble.

D SUSTANCIA EXTRACTIVA SOLUBLE EN ALCOHOL

Se maceran alrededor de 2 g de la droga cruda preparada convenientemente y pesados cuantitativamente, en 70 ml de alcohol diluido, se agita la mezcla por 8 horas a intervalos de 30 minutos y luego se deja reposar por 16 horas sin agitación. Fíltrese y lávese balón y residuo con pequeñas porciones de alcohol diluido, pasando los líquidos de lavado a través del filtro, hasta obtener 100 ml de filtrado. Evapore una porción alícuota de 50 ml del filtrado en una cápsula tarada apropiadamente, al bdm y hasta sequedad. Deseque a 100°C hasta peso constante. Calcule el porcentaje de sustancia extractiva.

E SUSTANCIA EXTRACTIVA ACUOSOLUBLE

Sígase la técnica operativa anterior, utilizando agua destilada en lugar de alcohol diluido, como solvente.

F CONTENIDO DE FIBRA CRUDA

Extraiga completamente con éter una can-

tidad cercana a 2 g pesada cuantitativamente, del material vegetal. Agregue 200 ml de una solución caliente de H_2SO_4 (preparada diluyendo 51 ml de solución 1N a 200 ml a 25°C). Lleve todo a un balón de 500 ml y conéctelo a un condensador de reflujo. Caliente la mezcla y continúe el reflujo durante 30 minutos, rotando suavemente el balón eventualmente. Filtre a través de tela y lave el residuo hasta remover cualquier traza de ácido.

Lleve el residuo a otro balón de 500 ml con ayuda de 200 ml de una solución caliente de NaOH (preparada con 70 ml de NaOH 1N recientemente titulado, diluida a 200 ml). Caliente la mezcla a ebullición y luego refluje por 30 minutos. Colecte el residuo en un Gooch, lávelo repetidas veces hasta neutralidad, séquelo a 105°C y péselo cuidadosamente.

El residuo seco consiste en celulosa, hemicelulosa, pentosas, materia inorgánica, etc.

Incinerar este residuo seco, suavemente al comienzo y luego aumentando el calor, hasta la aparición de cenizas blanquecinas, la materia orgánica desaparece quedando la inorgánica. El peso de la ceniza, sustraído del peso de residuo seco, proporciona el peso de fibra cruda.

G ANALISIS DE FLUORESCENCIA

Algunos compuestos y drogas crudas absorben ondas electromagnéticas a longitudes características para luego emitir las a mayor longitud. Si la emisión ocurre en la región visible solamente durante el período de excitación, el fenómeno se conoce como fluorescencia. La luz de longitud de onda corta y la luz ultravioleta son particularmente activas en producir fluorescencia y cuando la intensidad de la luz emitida obedece a la Ley de Beer con respecto al soluto (a pequeñas concentraciones), puede utilizarse para la evaluación cuantitativa (Ver Cap 23).

Las Farmacopeas toman en cuenta la fluorescencia de las drogas oficinales. A la madera de Quassia se le observan puntos azules blanquecinos, la raíz de Genciana da un color azul blancuzco y la corteza de Quina, un azul púr-

pura con manchas amarillas. La quinina disuelta en ácido sulfúrico exhibe a la luz ultravioleta, fluorescencia azulosa; para valoración cuantitativa la fuente primaria debe estar en el rango de los 300 a 400 nm y la luz emitida medida alrededor de los 450 nm. La hidrastina, por oxidación con ácido nítrico, produce hidrastinina la cual es fuertemente fluorescente. Esto ha sido utilizado para determinar el contenido de hidrastina en presencia de berberina y canadina en la raíz de Berberis. La reserpina, en ácido acético, posee una fluorescencia verde que se intensifica cuando se trata con peróxido de hidrógeno. Otros alcaloides se determinan fluorimétricamente: el

Ergot. La Emetina, después del tratamiento con yodo, produce una fluorescencia dorada. La yohimbina después del tratamiento con peróxido de hidrógeno, resalta su fluorescencia.

Muchas drogas que contienen la β -metilescopoletina producen fluorescencia violeta estando en solución alcalina y expuestas a la luz ultravioleta; así sucede con la belladona, aunque se enmascara por la fluorescencia de la clorofila. La umbeliferona exhibe una fluorescencia azul en solución amoniacal cuando se irradia con luz ultravioleta de una longitud de onda muy débil, por lo cual es visible cuando se examina con la luz diurna reflejada.

CAPITULO 24

EXTRACCION
Y
SEPARACION
DE
SUSTANCIAS
NATURALES

I. FACTORES A TOMAR EN CUENTA EN EL PROCESO

Los métodos y técnicas operativas a seleccionar para realizar la extracción o aislamiento de principios activos de un material vegetal dado, dependen de diversos factores y entre éstos, son fundamentales:

- a) Tipo de sustancia en cuestión (su naturaleza química), para adecuar el proceso;
- b) Su contenido de agua;
- c) La temperatura y su influencia sobre la solubilidad y la descomposición de las sustancias;
- d) Alteraciones químicas posibles;
- e) Estabilidad o labilidad del producto;
- f) Escogencia de solventes, la cual debe hacerse en base a criterios, tales como: que no reaccionen con los componentes de las mezclas, no formar compuestos estables o azeótropos, ser térmicamente estables, tener punto de ebullición alto, no ser oxidantes e incrementar la volatilidad relativa de los compuestos, para una separación óptima;
- g) Cambios en la relación de partición sólido/líquido;
- h) Recuperación del soluto, según la proporción de partición;
- i) Formación de emulsiones, debido a agentes superficiales que provocan la separación de pequeños volúmenes de líquido para formar una tercera fase (glicósidos, saponinas, proteínas, ácidos grasos);

- j) Costo del proceso;
- k) Trabajo involucrado y reproducibilidad factible, y
- l) Eficiencia del proceso extractivo escogido.

II. TIPOS DE EXTRACTOS

En el mercado farmacéutico generalmente hallamos tres tipos de extractos: a) *extractos secos*; b) *extractos hidroalcohólicos*, y c) *extractos oleosos*. En todos ellos, la concentración de principios activos vegetales es óptima, facilitándose la dosificación de éstos.

Los extractos secos se obtienen por la concentración de los licores extractivos, mediante evaporación al vacío o por atomización. Como las sustancias termodegradables pueden desnaturalizarse, se recurre hoy día a la liofilización, procedimiento que respeta el contenido enzimático, vitamínico y hormonal de las preparaciones vegetales frescas; así, las sustancias no se alteran, no se desnaturalizan y puede regenerarse fácilmente el producto inicial al agregársele el agua que originalmente se le quitó.

Los extractos hidroalcohólicos o hidroglicólicos, contienen los principios hidrosolubles, que son los más numerosos en el reino vegetal. Permiten obtener extractos ricos en sustancias mucilaginosas, taninos, sales, flavonoides, etcétera.

Los extractos oleosos, son obtenidos de plantas con principios liposolubles, tales como

esencias, carotenos y pigmentos. Necesitan de la adición de estabilizadores y antioxidantes ya que son sensibles a la oxidación.

III. TECNICAS EXTRACTIVAS

Las principales técnicas extractivas son maceración, lixiviación o percolación, digestión, infusión, destilación, evaporación, separación por disolución y reflujo.

1 MACERACION.

Consiste en remojar la droga cruda fragmentada, con el solvente, para que éste penetre la estructura celular y disuelva las sustancias. El material se agita esporádicamente por un período mínimo de dos días, y hasta por semanas, al cabo del cual se decanta el líquido, filtrando y exprimiendo el residuo.

2 LIXIVIACION.

Aquí, el material vegetal pulverizado se coloca en un percolador, haciendo pasar continuamente el solvente a su través. Al atravesar sucesivamente las capas del material, impelido por su propio peso y por la presión de la columna líquida, dicho solvente se satura de los principios solubles.

3 DIGESTION

Es una forma de maceración donde se aplica calor moderado al material pulverizado, lo cual acrecienta el poder disolvente. Para que el solvente pueda usarse continuamente por reciclaje, se adapta un condensador al balón donde se efectúa la digestión.

4 INFUSION

Las partes tiernas de las plantas (hojas, flores y sumidades floridas) se extraen con agua caliente, pero sin someterlas a ebullición; el agua se vierte sobre ellas, manteniendo bien cerrado el recipiente, durante unos treinta minutos.

5 DECOCCION

El material crudo (cortezas, raíces o tallos relativamente duros), se somete a ebullición con agua, habiéndose colocado previamente en un recipiente apropiado, para impedir que ésta se derrame.

6 DESTILACION

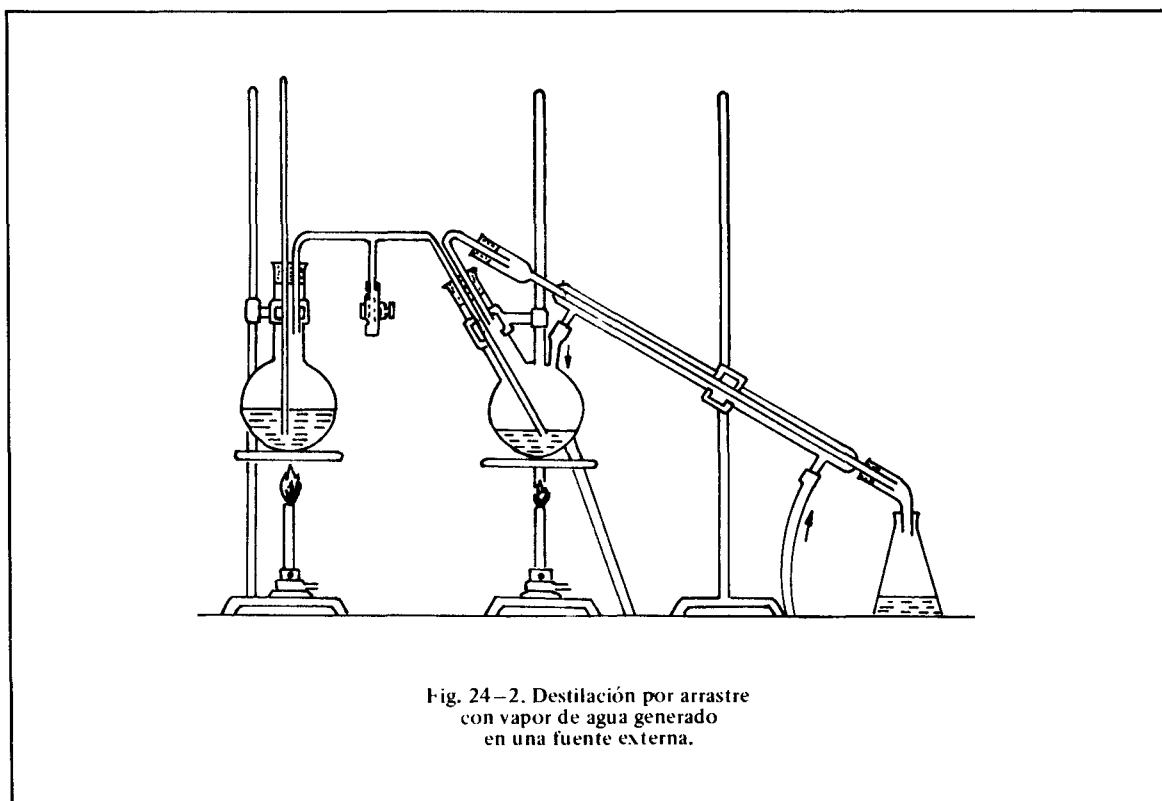
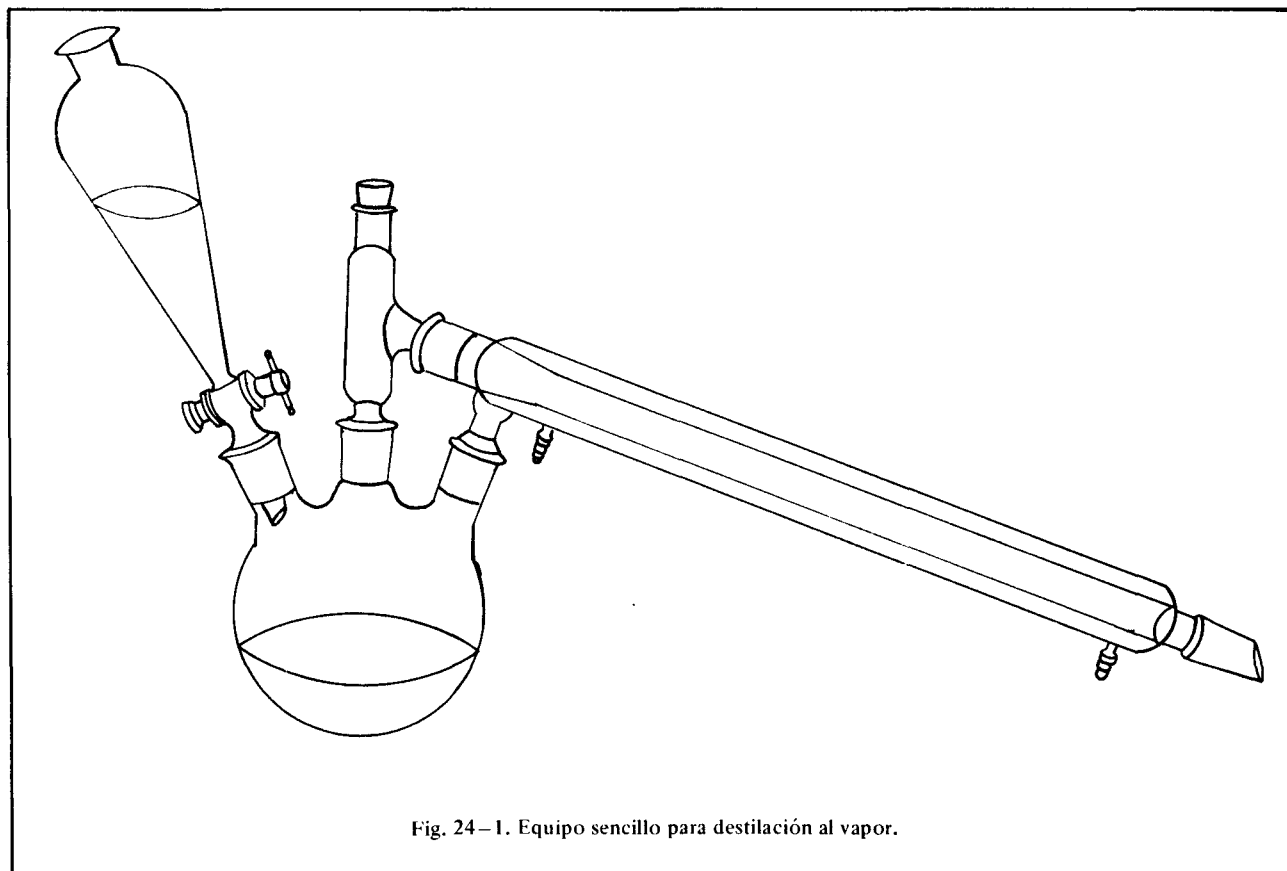
Es el proceso de evaporar una sustancia, condensar los vapores y cogerlos al estado líquido.

La destilación comprende variantes, según si el material vegetal, fresco o seco, puede alterarse por la ebullición con agua. Generalmente se utiliza el arrastre con vapor, macerando el material con agua en un balón, e inyectando a través de esta masa, una corriente de vapor; el agua condensada contiene la sustancia arrastrada, la cual se separa por decantación.

En la destilación de una mezcla de dos líquidos inmiscibles, las cantidades relativas en peso de los dos líquidos que se recogen en el colector son directamente proporcionales a 1. Las tensiones de vapor de ambos líquidos a la temperatura de destilación. 2. A sus pesos moleculares. Además, la mezcla destilará a una temperatura constante mientras exista por lo menos algo de cada uno de los componentes.

La operación de destilación se lleva a cabo en un balón de 2 o 3 bocas, de fondo redondo, tal como se ilustra en la Fig. 24-1. El vapor se supe por adición de agua y suficiente calor generado por mechero, manta o camisa eléctrica. Alternativamente, el vapor puede ser suministrado por un matraz externo, según la Fig. 24-2, en este caso, se coloca un tubo de seguridad a la salida del vapor y antes del matraz de destilación, para evitar que una caída de la presión de vapor cause que el contenido del balón pase al matraz del vapor.

La destilación con arrastre de vapor es útil para separar sustancias insolubles en agua y ligeramente volátiles de otros productos no volátiles mezclados con ellas. Las sustancias que se someten a este proceso deben ser inmiscibles y que no reaccionen con el agua.



7 EXTRACCION CONTINUA

El material vegetal se trata por un disolvente que disuelve uno o algunos de sus componentes. Este método utiliza aparatos especialmente diseñados, tales como el Soxhlet y los extractores líquido-líquido.

El Soxhlet es frecuentemente utilizado. Para operar con él (Fig. 24-3) la sustancia o droga cruda, se coloca en un cartucho (c). En el balón (b), se deposita el solvente, que se va a calentar a ebullición. Cuando esto sucede, sus vapores ascienden por el tubo lateral (t) y se condensan en el refrigerante (r), retornando después a la sustancia en el cartucho. Cuando se nivela el solvente en los tubos comunicantes, sifonea por el tubo (s) y cae en el balón, para repetir el ciclo sucesivas veces, hasta agotar el material que se está extrayendo.

En los extractores líquido-líquido el solvente que destila actúa como fuente ilimitada extractora. Hay dos tipos de extractores para solventes más livianos o más pesados que el agua (Fig. 24-4).

IV. REMOCION O EVAPORACION DEL SOLVENTE

El extracto obtenido anteriormente, se filtra. El filtrado se concentra para reducir su volumen, al evaporar el solvente, queda un residuo no volátil.

Para que se cumpla la evaporación se necesita proveer el calor necesario para aumentar la energía cinética de las moléculas para que abandonen la superficie del líquido.

La concentración puede lograrse mediante dos modalidades: Evaporación simple y Evaporación con vacío.

- 1 La Evaporación simple se hace cuando el residuo es más importante que el destilado y la temperatura no afecte el material. Los vapores se dejan escapar sin que se condensen. Se efectúa generalmente bajo campana de gases, y con baño de maría de temperatura regulable, debido a que estos solventes en su mayoría son inflamables y tóxicos.

- 2 La evaporación a presión reducida ofrece las ventajas de que se puede recuperar gran parte del solvente y es más rápida, asimismo, cuando el volumen de solvente es considerable, la evaporación simple resulta inadecuada. Se utilizan los rotavaporadores donde el balón contenido de la mezcla, rota en ángulo sobre agua caliente, lo cual permite que el solvente se desparrame sobre las paredes del balón, ofreciendo mayor superficie de evaporación (Fig. 24-5).

Sólo deben utilizarse balones para destilación a presión reducida, ya que los recipientes con fondo plano, como es el caso de las fiolas, no están contruidos para soportar la presión. Asimismo, nunca debe llenarse el balón con un volumen mayor de $\frac{1}{3}$ de su capacidad. Como es necesario pesar el residuo después de evaporar el solvente, el balón debe tararse previamente.

Muchas veces, en el balón conteniendo el extracto total, se puede notar la presencia de cristales, los cuales pueden recolectarse mediante disolución en un solvente adecuado, seguido de filtración. En muchos otros casos, los componentes del extracto no cristalizan lo cual requiere una separación cromatográfica. En todo caso cualquier cristal obtenido precisará de la purificación. Las aguas madres no deben desecharse hasta último momento, ya que pueden contener sustancias disueltas que puedan ser analizadas eventualmente.

V. "SCREENING" FARMACOLOGICO

La evaluación de la actividad biológica o farmacológica de un extracto total o de constituyentes separados de dicho extracto, es de rigor en la investigación fitoquímica, como un proceso colateral.

El objetivo del "screening" consiste en tatar de reproducir en animales de laboratorio el equivalente del mecanismo de un trastorno o enfermedad humana. Para conseguir esto, se hacen observaciones detalladas del comportamiento fisiológico de los animales ensayados,

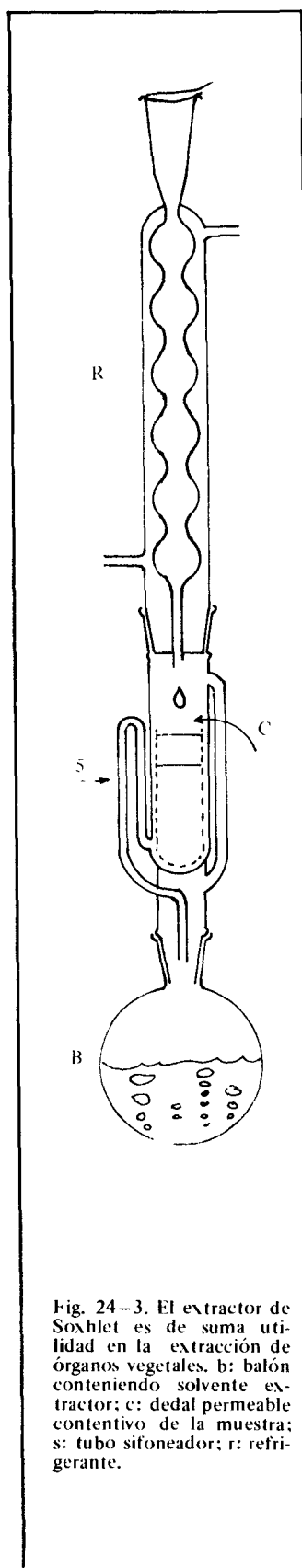
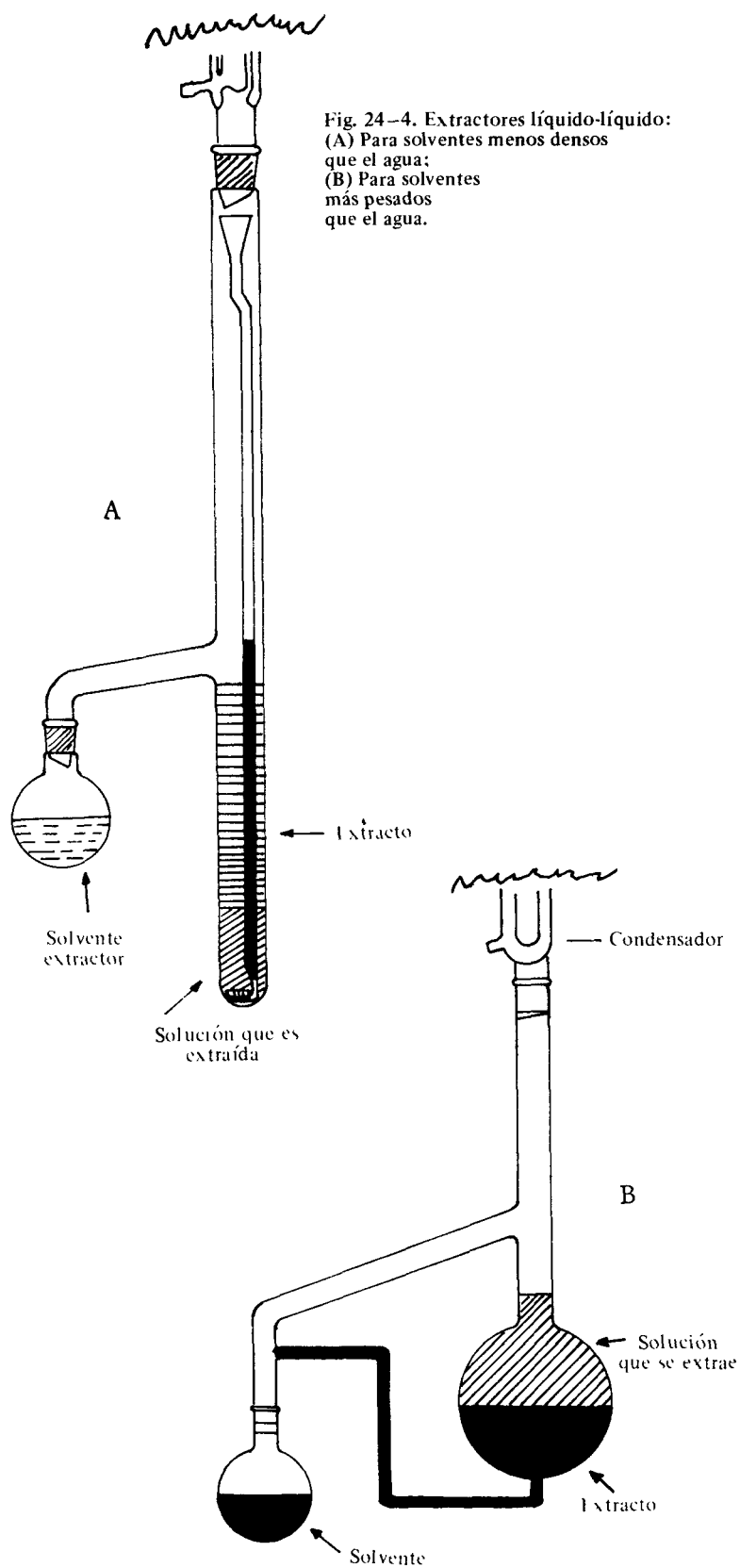
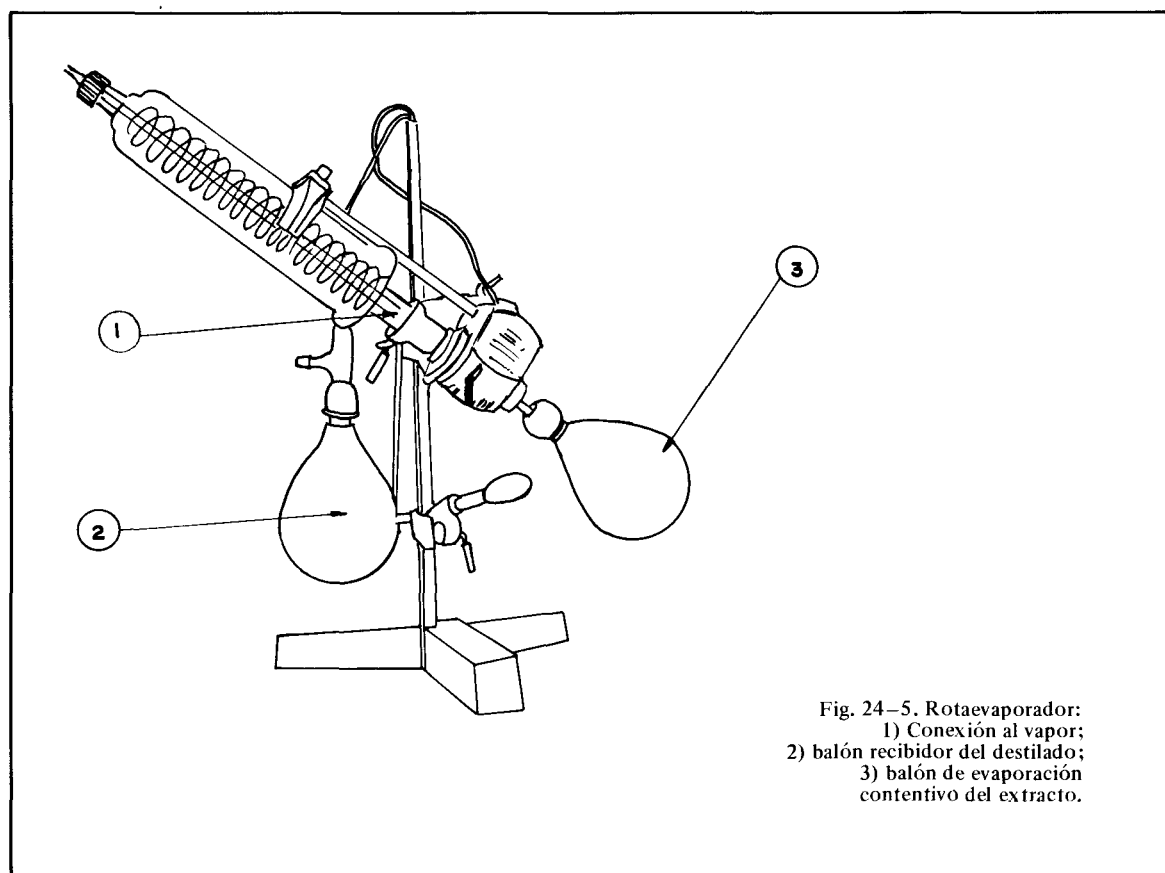


Fig. 24-3. El extractor de Soxhlet es de suma utilidad en la extracción de órganos vegetales. b: balón conteniendo solvente extractor; c: dedal permeable contentivo de la muestra; s: tubo sifoneador; r: refrigerante.





esto es, su actividad motora, coordinación neuromuscular, actividad refleja, etc. Asimismo, se utilizan los órganos animales aislados, cuando el caso así lo amerite. Los ensayos más comúnmente realizados se dirigen a detectar las actividades: antitumoral, antimicrobiana, antiviral, antimalárica, insecticida, hipoglucémica, cardiotónica, estrogénica, androgénica, etc.

VI. FRACCIONAMIENTO DEL EXTRACTO TOTAL

La escogencia del procedimiento para fraccionar el extracto crudo total en sus componentes, depende de las características físicas y químicas de éstos.

Los métodos separativos pueden categorizarse así:

- a) Métodos Mecánicos: Cribaje, Decantación, Filtración y Centrifugación;
- b) Métodos Físicos: Sublimación, Diálisis, Cristalización, Destilación, Distribución en solventes no miscibles (embudos separadores, contracorriente, extracción líquido-líquido) y Cromatografía;

- c) Métodos Químicos: Precipitación, Intercambio iónico y electro-deposición gravimétrica, y
- d) Métodos Fisicoquímicos: Separación mediante solventes, atendiendo a los grupos funcionales presentes.

Consideraremos brevemente cada uno de éstos, extendiéndonos un poco en los más frecuentes en las manipulaciones fitoquímicas, como son la destilación y la cromatografía.

1. CRIBAJE:

Consiste en hacer pasar el material pulverizado a través de las aberturas de una malla, a objeto de separar las partículas más gruesas de las más finas.

El material que permanece en la criba, se descarta o se reprocesa.

2. DECANTACION:

Consiste en separar un sólido de un líquido, como ocurre después de realizarse una

precipitación; el líquido sobrenadante o aguas madres, se trasega o sinfonea a otro recipiente.

También se utiliza la decantación en el caso de separar un sólido de sus impurezas solubles. Para ello, el sólido se lava y luego se agita con un solvente adecuado, permitiendo que el sólido se asiente, y luego se remueve el solvente sobrenadante. Esta secuencia se repite tantas veces como sea necesario para lograr la pureza deseada del sólido.

3. FILTRACION:

La filtración persigue los objetivos siguientes:

- a) Obtener una solución o un líquido libre de sólidos;
- b) Obtener un sólido libre de líquidos;
- c) Remover un exceso de líquido;
- d) Purificar un sólido;
- e) Eliminar aguas madres para luego cambiar a otro solvente;
- f) Clarificación de soluciones, y
- g) Acondicionar sólidos o líquidos para operaciones subsecuentes.

4. CENTRIFUGACION:

Consiste en hacer rotar a gran velocidad una mezcla de dos líquidos, o de un sólido y un líquido, de manera que la mezcla se separe en sus constituyentes, por acción de la fuerza centrífuga. La sustancia de mayor densidad es impelida al fondo del envase.

5. SUBLIMACION:

Es la transformación de un sólido en vapor, sin pasar por el estado líquido. El producto condensado se llama *sublimado*. Un sólido sublima sólo cuando la presión de su vapor está por debajo del *punto triple* de dicha sustancia, el cual es el punto que tiene una presión y temperatura definidas, donde las fases sólidas, líquida y gaseosa de una entidad química, coexisten indefinidamente.

6. DIALISIS:

Se basa en que las partículas coloidales no difunden, o lo hacen muy lentamente, a través de membranas.

La velocidad y la eficiencia de este proceso están determinados por la temperatura, el potencial eléctrico a través de la membrana y las diferencias de concentración de las sustancias disueltas a través de la misma.

7. CRISTALIZACION: (Ver Cap. 25).

8. PRECIPITACION:

Es la separación de partículas sólidas, de una solución, mediante cambios físicos o químicos. El sólido separado se denomina *precipitado*, y el agente que causa la precipitación, es el precipitante. El líquido que permanece en el envase donde se lleva a cabo el proceso se denomina *líquido sobrenadante*, ya que está por encima del precipitado.

9. ELECTROGRAVIMETRIA:

La corriente eléctrica es conducida por la migración de iones bajo la influencia de un campo eléctrico. La conductividad eléctrica de una solución bajo un potencial dado, es función de la naturaleza del soluto y de su concentración. Así, la cantidad de un metal depositado en un electrodo es determinada mediante pesada directa, o si es un gas, por su recolección en una bureta.

VII. DISTRIBUCION EN SOLVENTES NO MISCIBLES

A. SEPARACION O EXTRACCION SIMPLE

Cuando un soluto se distribuye entre dos solventes inmiscibles, la ley que estipula la proporción de las concentraciones del soluto

en ambos solventes se expresa así: $K_d = \frac{C_1}{C_2}$,

donde K_d es el *coeficiente de distribución* o de *partición*, especie de constante de equilibrio,

determinados por las solubilidades relativas del soluto en ambos solventes; C_1 y C_2 son las concentraciones en el solvente 1 (apolar) y en el solvente 2 (agua, generalmente) respectivamente. De esta manera, sustancias orgánicas polares se distribuirán mayormente en la fase acuosa, mientras que los compuestos no polares se solubilizarán en la fase orgánica, de acuerdo al principio de que *igual disuelve a igual*.

Ejemplo:

Consideremos la siguiente situación: Tenemos 100 ml. de una solución acuosa que contiene 1 gramo del compuesto A y 1 gramo del compuesto B, cuyas solubilidades en agua y en éter son como sigue:

Sustancia	Solubilidad en éter	Solubilidad en agua	Kd
A	2 g/100 ml.	5 g/100 ml.	0,4
B	1 g/100 ml.	10 g/100 ml.	0,1

Si agitamos la solución acuosa con 100 ml. de éter, la cantidad de cada sustancia que se transfiere a la fase etérea (E), puede calcularse así:

SUSTANCIA A

$$K_d = \frac{E_A/100}{(1-E_A)/100} = 0.4 = \frac{E_A}{(1-E_A)}$$

$$E_A = (1-E_A) \cdot 0.4$$

$$E_A = \frac{0.4}{1.4} = 0.2857 \text{ g. de A en éter}$$

$$1-E_A = 0.7143 \text{ g. de A en agua}$$

Si en vez de agitar la solución acuosa con una sola porción total de éter, se hace con cuatro fracciones de 25 ml. c/u., las cantidades a extraer serán:

400

Primera Extracción:

$$\frac{E_A/25}{(1-E_A)/100} = 0.4$$

$$\frac{E_A \times 100}{(1-E_A) \cdot 25} = 0.4$$

$E_A = 0.0909$ g. de A en los primeros 25 ml. de éter.

$$1-E_A = 0.9091 \text{ g. de A en agua.}$$

Segunda Extracción:

$$\frac{E_A/25}{(0.9091 - E_A)/100} = 0.4$$

$E_A = 0.0826$ g. de A en los segundos 25 ml. de éter.

$$0.9091 - E_A = 0.8625 \text{ g. de A en agua.}$$

Tercera Extracción:

$$\frac{E_A/25}{(0.8265 - E_A)/100} = 0.4$$

$E_A = 0.0751$ g. de A en los terceros 25 ml. de éter.

$$0.8265 - E_A = 0.7514 \text{ g. de A en agua.}$$

Cuarta Extracción:

$$\frac{E_A/25}{(0.7514 - E_A)/100} = 0.4$$

$E_A = 0.0683$ g. de A en los últimos 25 ml. de éter.

$$0.7514 - E_A = 0.6831 \text{ g. de A en agua.}$$

Total cantidad de A transferida al éter será: 0.3169 g.

SUSTANCIA B

$$K_d = \frac{E_B/100}{1-E_B/100} = 0.1$$

$E_B = 0.0909$ g. de B en éter.

$1-E_B = 0.9091$ g. de B en agua.

Efectuando las cuatro extracciones con éter, de 25 ml. c/u., las cantidades de B a extraer serán:

Primera Extracción:

0.0244 g. en éter.

0.9756 g. en agua.

Segunda Extracción:

0.0238 g. en éter.

0.9518 g. en agua.

Tercera Extracción:

0.0232 g. en éter.

0.9289 g. en agua.

Cuarta Extracción:

0.0226 g. en éter.

0.9063 g. en agua.

Cantidad total de B extraída por el éter sera: 0.0940 g.

Estos resultados nos demuestran que la extracción con pequeñas porciones de solvente es más eficaz que una sola extracción utilizando un gran volumen.

B. USO DE LOS EMBUDOS SEPARADORES

Los embudos de separación deben escogerse del tamaño apropiado de modo que no contengan más de $\frac{3}{4}$ de su volumen, para facilitar el proceso. Cuando la extracción de una solución acuosa se efectúa con un sol-

vente más liviano que el agua (p. ej. éter) se utilizan varias porciones de éste para respetar la ley de distribución. Después de agitar y dejar reposar, la capa acuosa se recibe en una fiola o beaker y la solución etérea en otro. La fase acuosa se devuelve al embudo de separación para una nueva extracción. Si el solvente es más pesado que el agua (p. ej. cloroformo), la solución acuosa se retiene en el embudo, agitándola con porciones sucesivas del solvente orgánico. En ambos casos, las capas del solvente apolar se combinan, se retornan al embudo y se agitan con una pequeña porción de agua para remover las trazas de la fase acuosa original que hayan quedado suspendidas en la capa orgánica.

Cuando es K_d es ≤ 1 , esta técnica de separación mediante embudos se vuelve impráctica; entonces se recurre a los extractores continuos.

C. SEPARACION O EXTRACCION MULTIPLE

Si dos solutos tienen K_d similares (pero no idénticos) o muy cercanos, para lograr una separación adecuada es menester repetir muchas veces el proceso de la separación simple. Así, después de la primera extracción, cada fase puede posteriormente equilibrarse con una porción nueva del otro solvente. Si se realiza un reciclaje sistemático, una separación satisfactoria se logra a costa de numerosas manipulaciones y gastando considerables cantidades de solventes. En este caso se utiliza la técnica de *extracción en contracorriente*.

Consideremos un set de diez embudos de separación idénticos, cada uno conteniendo 50 ml. de agua. La mezcla a separar consiste en una solución de las sustancias A y B en 50 ml. de cloroformo, 1 gm. de cada una y cuyos coeficientes de distribución ($C_{\text{clorof.}}/C_{\text{agua}}$) son de 0.5 y 2, respectivamente. Cuando la solución se coloca en el primer embudo, y se agita con agua, las sustancias se distribuyen así:

Cloroformo: 0.33 g. de A y 0.67 g. de B.

Agua: 0.67 g. de A y 0.33 g. de B.

Ahora se transfiere la capa clorofórmica del primer embudo al segundo, añadiendo después 50 ml. de cloroformo fresco al primero. Luego de agitar convenientemente la distribución será así:

Embudo 1:

Sust. A: 0.22 g. en clorof. y 0.44 g. en agua.

Sust. B: 0.22 g. en clorof. y 0.11 g. en agua.

Embudo 2:

Sust. A: 0.11 g. en clorof. y 0.22 g. en agua.

Sust. B: 0.44 g. en clorof. y 0.22 g. en agua.

Este procedimiento se repite ocho veces; cada vez, se transfiere la capa clorofórmica al embudo siguiente, agregando simultáneamente cloroformo fresco (50 ml.) al primero. Al final del proceso cada embudo tendrá 50 ml. de cloroformo y 50 ml. de solución acuosa. En la Fig. 24-6, puede observarse cómo se distribuyen las sustancias A y B en los embudos. En cada uno, A está en doble concentración en la capa acuosa que en la capa orgánica mientras que B, lo está en forma opuesta.

Para obtener las sustancias fuera de los embudos, y al mismo tiempo continuar el reparto, la separación se continúa así: la capa clorofórmica es sacada del embudo N° 0, y se evapora para obtener la fracción 1. Las capas clorofórmicas remanentes son transferidas secuencialmente al próximo embudo superior (9 $\longrightarrow$ 10, 8 $\longrightarrow$ 9, ... 1 $\longrightarrow$ 2); se le agregan 50 ml. de cloroformo al primer embudo, y se agitan todos. La fracción N° 2 se recibe ahora del embudo N° 10 y los pasos siguientes se repiten cuanto sea necesario, teniendo en cuenta añadir 50 ml. de cloroformo fresco al embudo N° 1, cada vez que se colecciona una fracción en el embudo N° 10.

Este procedimiento se hace tedioso cuando se realiza a mano. El *aparato de Craig*, automáticamente agita y efectúa las transferencias entre decenas o cientos de vasos de separación, los cuales están conectados de tal manera que la salida de uno conecta con la entrada del

siguiente. Los vasos son de igual tamaño, enumerados consecutivamente a partir de cero. Inicialmente, cada uno está lleno hasta la mitad con el solvente más pesado, que es la fase estacionaria. Mediante tubos y válvulas se logra que el solvente contenido en la mitad superior de un vaso (fase móvil) pueda ser transferido al siguiente cuando se desee.

El grado de separación aumenta con el número de transferencias y a mayor número de éstas, el soluto se extiende a través de más vasos, diluyéndose más y más, debido al volumen de solvente. En realidad, el soluto nunca es completamente removido, aún en el primer vaso, ya que después de algunas transferencias algo de soluto permanece en él, aunque en cantidad insignificante. (Fig. 24-7).

El aparato de Craig es una herramienta muy práctica en bioquímica vegetal para separar compuestos con coeficientes de distribución muy similares y mezclas complejas de solutos termolábiles (hormonas y vitaminas).

VIII. CROMATOGRAFIA

La cromatografía comprende una variedad técnicas de separación cuya principal característica consiste en que los componentes de una mezcla se distribuyen entre dos fases, una de las cuales permanece fija mientras que la otra eluye a través de los intersticios o por encima de la superficie de aquella. La fase estacionaria puede ser sólida o líquida, mientras que la fase móvil puede ser un líquido, un gas o combinaciones de ambos. De aquí surgen dos sistemas: partición y adsorción.

La separación cromatográfica está basada en algunas de las propiedades físicas generales de las moléculas, entre ellas: a) La tendencia de una molécula a disolverse en un líquido (solubilidad), b) la tendencia de la misma a unirse a un sólido finamente dividido (adsorción) y c) la tendencia a entrar en una fase de vapor o evaporarse (volatilidad). En cromatografía, la mezcla de las sustancias a ser separadas se coloca en una situación experimental dinámica donde ellas puedan presentar dos de estas propiedades. Puede ser que presenten la misma propiedad repetida, como es el caso de la solubilidad en líquidos diferentes o que presenten

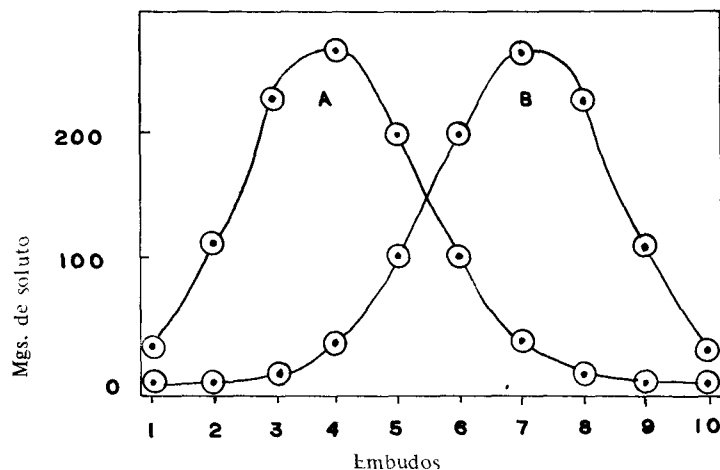


Fig. 24-6. Distribución de dos solutos (A y B) mostrando su grado de separación al cabo de diez transferencias.

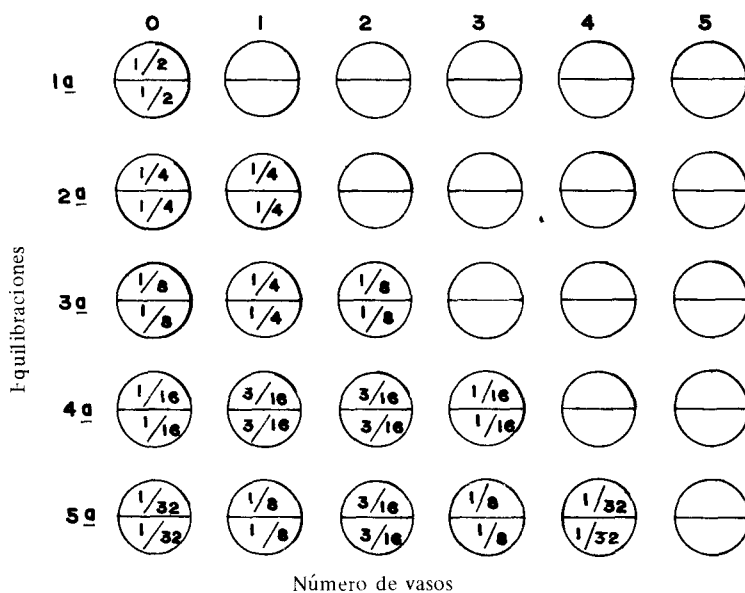


Fig. 24-7. Distribución continua de un soluto en su travesía en el separador de Craig, después de cinco equilibrios.

dos propiedades distintas. Es bastante improbable que dos sustancias diferentes presenten, de manera cualitativa, dos de estas propiedades físicas en igual magnitud. Estas diferencias, a veces muy pequeñas, sirven como base para la separación cromatográfica.

La idea básica es convertir, experimentalmente, una situación estática en una dinámica.

Así, una de las fases (fase móvil) es impulsada a atravesar la otra fase (fase estacionaria) mientras permanece en equilibrio con ésta.

La mezcla se introduce dentro del sistema y las propiedades de sus componentes determinarán que éstos se muevan o no, así como también al movimiento de uno con respecto al otro y con la fase móvil. Como la separación

sería imposible si nada se desplazara, se escogen dos fases, de tal manera que todos los componentes se muevan a velocidades diferentes, esta diferencia en las velocidades de migración es el fundamento de la cromatografía

Si la fase móvil es un líquido y la esta

pecto a otros solutos. Esta adsorción relativa determina la separabilidad, por lo tanto, la cromatografía de adsorción debe escogerse para la separación de moléculas similares que tienen pequeñas diferencias estereoquímicas

La cromatografía de adsorción es, experimentalmente, más viable que la de partición. En

TABLA 24.1

Sistema	Fase Estacionaria	Fase Móvil	Tipo de Cromatografía
Partición o reparto	{a) Líquido b) Líquido	Líquido Gas	Líquido-Líquido (CLL) Gas-Líquido (CGL)
Adsorción	{c) Sólido d) Sólido	Líquido Gas	Líquido-Sólido (CLS) Gas-Sólido (CGS)

cionaria una película líquida u otro soporte adecuado, la cromatografía se llama de *partición*. Si la fase móvil es un líquido y la fase estacionaria un sólido que actúa como superficie de adsorción (en vez de un soporte para una película líquida), el proceso se califica como cromatografía de *adsorción* (Tabla 24.1).

Las separaciones por adsorción o partición dependen primordialmente de las diferencias de polaridad entre los solutos que van a ser separados. La escogencia entre estas dos cromatografías está basada en tres factores: La relativa dificultad experimental del método, el propósito de la separación y principalmente por los tipos de compuestos a ser separados.

El proceso de partición depende de la solubilidad en dos líquidos y es muy sensible a pequeñas diferencias en el peso molecular entre los solutos. Por esta razón, los miembros de una serie homóloga se separan mejor por cromatografía de partición, especialmente aquellos miembros que contienen más de cuatro o cinco carbonos.

Los procesos de adsorción son muy sensibles a diferencias estéricas o espaciales entre los solutos. La fuerza con la cual el soluto se acomoda sobre la superficie de un adsorbente dependerá, en parte, de su configuración y esto determinará su adsorción relativa con res-

una primera aproximación, en la cromatografía de adsorción el adsorbente es constante y los solventes se van variando de acuerdo a la serie eluotrópica en busca de una polaridad que afectará la separación. En la de partición, ninguna de las dos fases se puede mantener a constante polaridad y es difícil llevar a cabo una experimentación sistemática. Por esto, es razonable tratar primero con la de adsorción y luego con la de partición. Es muy común llevar a cabo un fraccionamiento, a gran escala de mezclas crudas por adsorción y someter las fracciones crudas a la cromatografía de partición para una separación final. La de partición, tiene mayor poder resolutivo que la de adsorción y es por esta circunstancia que es un buen método cualitativo.

El material sólido, el cual sirve como fase estacionaria en la cromatografía de adsorción, se llama *adsorbente*, si sirve de sostén para una película líquida, en una cromatografía de partición, se le llama *soporte*. El movimiento de la fase móvil a través o sobre el adsorbente o soporte, se denomina *desarrollo del cromatograma*. Una vez que las sustancias han sido separadas por el desarrollo, ellas son detectadas o analizadas. Si las sustancias han sido removidas del adsorbente, se dice que ellas han sido *eluidas*.

POLARIDAD

La polaridad se refiere a la posesión, por una molécula, de centros positivos y negativos separados, los cuales provienen de los átomos y su ordenamiento o configuración. De este modo, la molécula puede tener momento dipolar y se puede unir a otras moléculas, las cuales también poseen polaridad. El grado de separación entre los centros o polos determinará el grado de polaridad y por ende, el grado de atracción. En cromatografía se incluyen propiedades como los puentes de hidrógeno y fenómenos de polarización. La polaridad relativa de los solventes se manifiesta por sus constantes dieléctricas. Polaridades relativas de algunos solventes comunes está dada en la Tabla 24-2, en la serie eluotrópica de solventes.

TABLA 24-2

SERIE ELUOTROPICA DE SOLVENTES

P O L A R I D A D	↓	Eter de petróleo, hexano, heptano
		Ciclohexano
		Tetracloruro de carbono
		Tricloroetileno
		Tolueno
		Benceno
		Diclorometano
		Cloroformo
		Eter sulfúrico
		Acetato de etilo
		Acetona
		n-propanol
		Etanol
		Metanol
		+
		Agua

Los adsorbentes pueden ser polares o no polares. La sílica gel y la alúmina son adsorbentes polares. Estos adsorberán los solutos polares en mayor grado que los menos polares. Hay otros adsorbentes no polares, cuyo principal representante es el carbón activado.

En general, la polaridad de los compuestos orgánicos se incrementa con el número de grupos funcionales y disminuye al aumentar el

peso molecular. La Tabla 24-3 es útil para la escogencia de un sistema. La polaridad se incrementa de izquierda a derecha, principalmente debido al incremento del dipolo de las sustancias, y de arriba hacia abajo, debido al incremento del número de grupos funcionales. Una ligera tendencia de decrecimiento de abajo hacia arriba se debe al incremento de la cadena hidrocarbonada. Así, las sustancias más polares (sujetas a separación por partición) se encuentran en la esquina inferior derecha del diagrama y las menos polares (sujetas a separación por adsorción) se encuentran en la esquina superior izquierda. La línea diagonal divide a los compuestos mejor separados por partición de aquellos mejor separados por adsorción. En el caso de compuestos polifuncionales, la localización en la Tabla debe hacerse según el grupo más polar. Los ésteres, las cetonas y los aldehídos tienen polaridad similar.

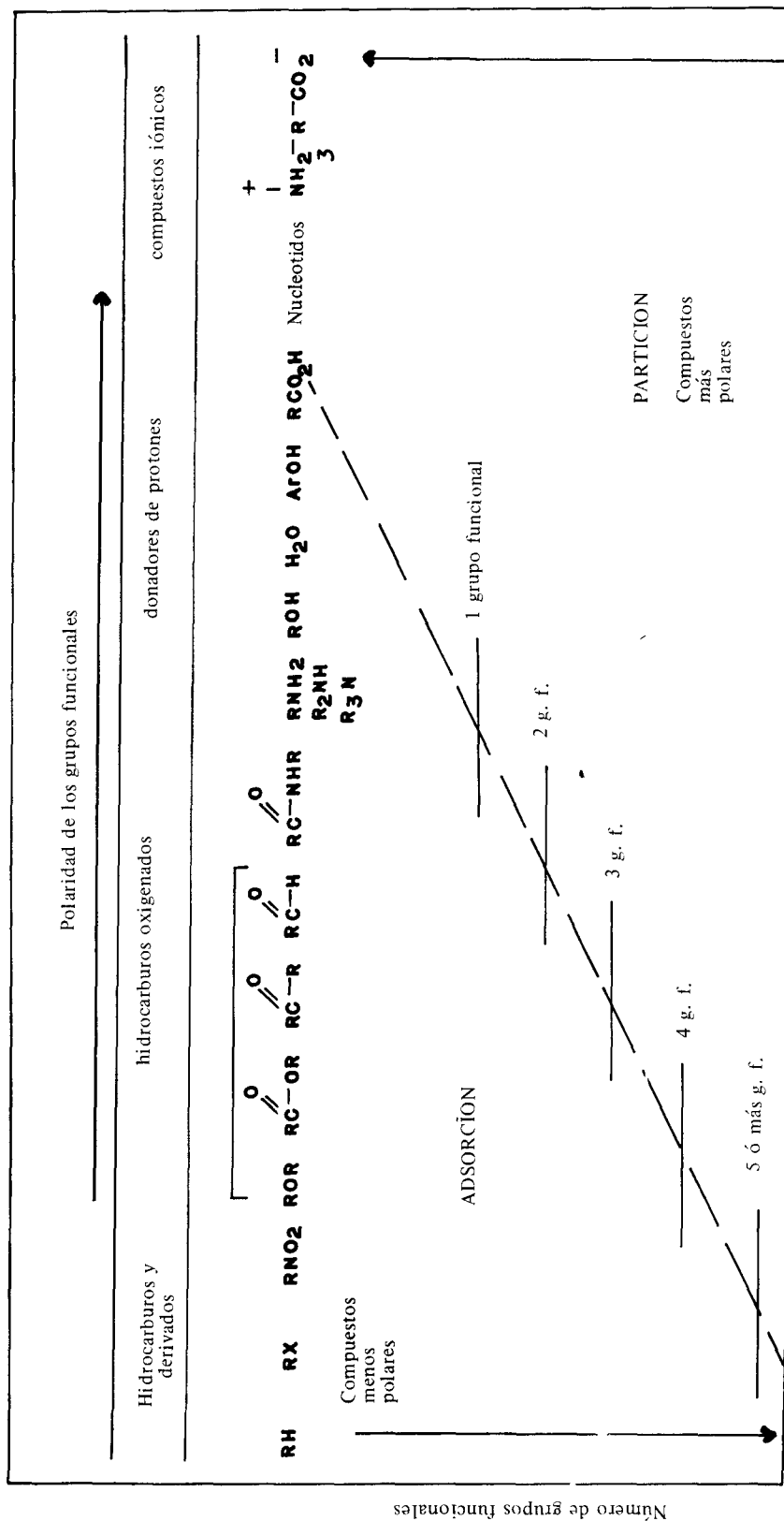
A. CROMATOGRAFIA DE PARTICION

Comprende la separación de una mezcla mediante el reparto de sus componentes entre la fase móvil —líquida o gaseosa— y la fase estacionaria líquida adherida a un soporte. Esta última puede ser polar como agua, metanol y soluciones de ácidos; en este caso se denomina *cromatografía de partición normal*. Con fases no polares, como parafina, cloruro de metileno, benceno, hexano, etc., se da el caso de *cromatografía de partición contraria*.

1. CROMATOGRAFIA LIQUIDO - LIQUIDO:

Este tipo de cromatografía se destina principalmente a la separación de sustancias solubles en agua. La separación líquido-líquido se lleva a cabo sobre papel, capa fina o en columna. El papel de filtro está constituido de fibras de celulosa que tienen gran afinidad por el agua y solventes polares, mediante la formación de puentes de hidrógeno. El agua de estas fibras permanece estacionaria y a través de ella puede circular la fase móvil, repartándose las sustancias entre la humedad de las fibras y el solvente, de acuerdo al coeficiente de

TABLA 24-3
CROMATOGRAFIA DE ADSORCION Y PARTICION



reparto. De aquí que la solubilidad relativa de las sustancias de la mezcla entre la fase móvil y la estacionaria, es el principal factor en esta cromatografía de reparto. El grado de retención en la cromatografía plana (papel y capa fina) se expresa por el R_f o *Factor de Retención* que es igual a la distancia que se mueve el soluto en relación al frente del solvente. Se obtiene dividiendo la distancia desde el origen, hasta el centro de la mancha —o punto de mayor densidad de la misma— entre la distancia que hay desde el origen hasta el frente del solvente. Se expresa en valores que van de 0.01 a 0.99. Cuanto menor sea la velocidad de la fase estacionaria con respecto a la velocidad de la fase móvil, tanto menor es el valor de R_f ; o sea, que una sustancia con R_f muy bajo nos indicará su gran afinidad por la fase estacionaria. La mejor separación se logra obteniendo R_f muy distanciados.

Debido a la diversidad de factores que influyen en el valor de R_f como son: naturaleza del papel, grado de humedad del papel, flujo de aire, temperatura, condiciones de equilibrio y regularidad del flujo, no deben tomarse los valores de R_f sino como simples guías.

2. CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO (DE FASE DE VAPOR):

Aquí la separación está en función del reparto de las moléculas de soluto entre un líquido dispuesto sobre un sólido apropiado, y un flujo de gas. El soporte debe poseer una gran superficie específica, siendo el más común tierra de diatomeas silanizadas, lo que se logra añadiendo a la celita el dimetildiclorosilano para bloquear sus propiedades adsorbentes. La elección del líquido depende tanto de la naturaleza de las sustancias a separar como de la temperatura a la cual se va a realizar la separación.

B. CROMATOGRAFIA DE ADSORCION

Como ya anotamos, se basa en un fenómeno de superficie, que consiste en la adsorción selectiva de los componentes de una

mezcla sobre la superficie de ciertos sólidos finamente divididos; o sea, la separación se hace por la distribución de sustancias sobre la superficie de un adsorbente, directamente. Así podemos realizar separaciones que por otros métodos serían difíciles, ya que sustancias aún con estructuras estrechamente relacionadas, tienen diferente poder de adsorción.

1. CROMATOGRAFIA LIQUIDO - SOLIDO:

Las separaciones sobre adsorbentes dependen del movimiento y el equilibrio entre las moléculas adsorbidas en la fase estacionaria sólida y las que están libres en la fase móvil líquida. Están en juego fuerzas de tipo dipolo-dipolo y puentes de hidrógeno entre el adsorbente y las sustancias. De aquí que se hace necesario elegir el adsorbente y la fase móvil adecuados para conseguir los mejores resultados.

2. CROMATOGRAFIA GAS - SOLIDO:

La CGS se utiliza para separar gases a baja temperatura e hidrocarburos a altas temperaturas. Es muy similar a la CGL, pero diferenciándose en que la partición dentro de la columna es causada por una adsorción parcial y selectiva sobre la superficie de un sólido, más que por la solubilidad en una fase líquida. Como no existe fase líquida para ser retenida en la columna, puede operarse con temperaturas mayores. Requiere un aparataje idéntico al utilizado en la CGL. La columna está hecha con un sólido poroso, finamente dividido y con una superficie altamente específica.

IX. CROMATOGRAFIA DE PAPEL

La cromatografía de papel (CP) combina la ventaja de efectuar simples separaciones en hojas de papel de filtro (que actúa como medio de separación y soporte), con la fácil reproducibilidad de los valores de R_f determinados sobre papel. Esta cromatografía gene-

ralmente envuelve tanto los procesos de adsorción como de partición. En esta última, por ejemplo, los compuestos se reparten entre un solvente alcohólico no acuomiscible y el agua; la mezcla de n-butanol-ácido acético-agua (4:1:5) es de uso muy común en Fitoquímica. El agua puura es un solvente muy versátil utilizado para separar compuestos fenólicos, glicósidos, bases púricas ,etc.

FASE MOVIL:

Los disolventes es el factor más importante en la cromatografía de papel. Su selección es crítica, ya que ellos determinan la selectividad del sistema cromatográfico. Para escogerlos hay que considerar:

1. Naturaleza química de las sustancias que se desean separar.
2. Polaridad de los componentes de la mezcla.
3. Viscosidad y polaridad del disolvente.
4. Baja volatilidad.
5. Pureza.
6. No toxicidad.
7. Económicamente conveniente.

Los solventes polares pueden ser utilizados como fase estacionaria y los solventes apolares como fase móvil.

Por lo general la fase móvil está constituida por más de un solvente, impregnados o saturados de fase estacionaria, lo cual se hace con el fin de que ambas fases sean realmente inmiscibles, ya que de otra manera la fase móvil disolvería a la fase estacionaria.

La Tabla 24-4 agrupa los solventes en orden creciente de polaridad y de constantes dieléctricas.

FASE ESTACIONARIA:

Cuando queremos separar sustancias hidrofílicas, como ocurre en la mayoría de los casos, se utiliza como fase estacionaria, agua. La cantidad de humedad que posee el papel en condiciones ambientales es del orden de más o menos 5%, valor que puede aumentarse de la siguiente manera:

1. Colocando el papel en contacto con vapor de agua.
2. Remojando el papel en agua y eliminando el exceso prensándolo contra papel secante.
3. Utilizando otros solventes polares diferentes al agua, como dimetilformamida, buffers, etc.

En el caso de sustancias hidrofóbicas lo que se hace es una cromatografía de fase invertida; en este caso, el papel se introduce en una disolución de vaselina, aceite de silicona disuelta en hexano, éter de petróleo, etc., se escurre y evapora el solvente a objeto de bloquear los grupos OH libres y convertir el papel en un verdadero soporte. La fase móvil en este caso es polar, saturada con fase orgánica, que pueden o no ser miscibles. La partición se produce entre la fase orgánica y la polar.

Existen cuatro tipos de técnicas de cromatografía de papel, que son las siguientes:

A) Técnica Ascendente:

Es la más simple y común; el papel se suspende verticalmente de modo que quede sumergido unos dos centímetros en el solvente; la muestra habrá de estar por encima de la superficie de éste, para impedir su difusión hacia la cubeta. El solvente asciende lentamente a través del papel, por acción capilar, lo cual beneficia la posibilidad de lograr el equilibrio de partición y obtener manchas bien definidas.

B) Técnica Descendente:

En este caso el solvente está en la parte superior de la cubeta y la dirección de flujo es hacia abajo. Se pueden utilizar mayores cantidades de solvente si las manchas corren lentamente, lográndose mayor velocidad que con la técnica ascendente. En este método, como en el anterior, el interior de la cubeta se satura con vapor del mismo solvente.

TABLA 24-4

Solvente	Constante dieléctrica	Viscosidad	Solvente	Constante dieléctrica	Viscosidad
Eter de petróleo	1,88	3,290	Butanol-2	15,5	4,21
Hexano	1,88	3,295	Acetona	21,5	1,295
Benceno	2,29	1,564	Etanol	26	1,003
Eter etílico	4,47	1,222	Metanol	31,2	1,547
Cloroformo	5,2	13,54	Agua	80,37	1,00
Acetato de etilo	6,11	1,44	Piridina	12,37	0,974
Diclorometano	10,4	1,449	Acidos Orgánicos	—	—

C) *Técnica Radial:*

Aquí la cubeta tiene forma de plato y la muestra se coloca en el centro de un disco de papel; mediante una mecha se suministra el solvente. Los componentes de la muestra se mueven desde el centro hacia la periferia formando círculos de diámetros cada vez mayores, obteniéndose bandas más o menos acen tuadas.

D) *Técnica Bidimensional:*

Efectúa el desarrollo en dos direcciones; para ello se utiliza un segundo solvente en di-rección perpendicular a la primera vez, a objeto de obtener mejor separación de las manchas por aumento del recorrido de las sustancias. La muestra se coloca cerca de una esquina y se desarrolla la cromatografía mediante la técnica ascendente o descendente, hasta que la mancha más rápida se acerque al final del papel; en-tonces éste se saca de la cubeta, se deja eva-porar el solvente y se gira 90°. Se desarrolla de nuevo con otro solvente que tenga propie-dades de elución diferentes. Después de este segundo desarrollo, el papel se saca de la cubeta, se deja secar y es revelado con algún reactivo apropiado. (Fig. 24-8).

DETECCION Y CUANTIFICACION
DE MANCHAS:

1. *Elución:*

Este método es el más corrientemente uti-lizado. Se corta la sección del papel del cro-

matograma desarrollado y se eluye con un sol-vente apropiado tal como etanol o cloroformo. El eluato se lleva hasta un volumen dado y en un espectrofotómetro o colorímetro se com-para con un standard.

2. *Comparación visual:*

Como el tamaño de la mancha y la inten-sidad de su color son proporcionales a la con-centración de la sustancia, una estimación de ésta se obtiene desarrollando el cromatograma de una serie de diluciones tanto del standard como de la muestra. Cuando una mancha de concentración desconocida se corresponda con otra de concentración conocida en relación al área y la densidad de color, se asume que la sustancia desconocida es similar al standard. Deben utilizarse similares volúmenes de stan-dard y de "problema", ya que los volúmenes de solución aplicados alteran el área de la mancha.

3. *Medida de longitud de la mancha:*

Para algunas sustancias, el logaritmo de su concentración en la mancha es directamen-te proporcional al logaritmo del tamaño (peso) de ésta: $\log. C = K \times \log. \text{largo de la mancha.}$

4. *Contaje de cuadrados:*

Una hoja de papel milimetrado se coloca sobre la mancha y se cuenta el número de cuadrados comprendidos en el área de la mancha. Este método, aún resultando tedioso, tiene la precisión de un 5%.

5. Medición planimétrica:

El área de la mancha se determina midiéndola con un planímetro.

Si los solutos son incoloros, se localizan con técnicas especiales:

a) Procedimiento químico:

Consiste en inmersión o vaporización de un reactivo químico, para formar un derivado coloreado o fluorescente.

b) Procedimiento físico:

Las sustancias orgánicas que poseen sistemas de dobles enlaces conjugados o aromáticos planares que absorben al U.V. entre 240-260 nm (luz corta), al iluminarse con esta luz, aparecen zonas oscuras de colores característicos. En ocasiones se incrementa la sensibilidad rociando antes el papel con solución de fluoresceína, lo cual proporciona un fondo fluorescente sobre el cual contrastan las manchas adsorbidas.

c) Radioactividad:

La posición de sustancias marcadas con trazas radioactivas se localizan mediante una película fotográfica, con un contador Geiger o un registrador mecánico que inscribe los picos de radioactividad correspondiente a la zona respectiva.

d) Métodos Biológicos y Enzimáticos:

Se fundamentan en la inhibición o no del crecimiento de ciertos microorganismos.

ELECTROFORESIS

Durante la cromatografía de papel, puede aplicarse un campo eléctrico a través del papel, perpendicular a la dirección del solvente; de esta manera los iones pueden ser desviados de acuerdo a su carga eléctrica y movilidad.

La electroforesis es aplicable a compuestos que posean carga eléctrica, tales como aminoácidos, aminas, ácidos orgánicos, proteínas, alcaloides, etc.

X. CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Las operaciones correspondientes a la cromatografía de papel también se aplican a la cromatografía de capa fina (CCF o TLC). Se recurre a una fina capa de adsorbente adherido a una placa de vidrio o de plástico, donde las sustancias se distribuyen entre una fase líquida móvil y una fase sólida que puede ser sílicagel ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), alúmina (Al_2O_3), hidróxido de calcio, fosfato de magnesio, celulosa, celita, poliamidas, etc. Como éstos son sólidos que presentan grandes superficies, se produce un intercambio de moléculas entre ellos y el solvente que fluye sobre la superficie, por las sucesivas adsorciones y desadsorciones. Debido al fino tamaño de las partículas empleadas en CCF, con esta técnica se consiguen mejores resoluciones y manchas más compactas. También las separaciones sobre capa fina pueden realizarse por reparto e intercambio iónico.

Una de las desventajas de la CCF es la laboriosidad para colocar el adsorbente sobre la placa. Para ayudar a que éste se sujete al vidrio y según el tamaño de sus partículas, se le puede agregar sulfato de calcio hemihidratado (un 15%). Las placas, después de haberse preparado, tienen que ser secadas al aire y activadas por calentamiento en una estufa a unos 100°C por 30 minutos.

La elección del solvente y del adsorbente dependerá de la naturaleza de la mezcla que se va a separar. La velocidad con que los compuestos se mueven sobre el adsorbente aumenta con el incremento de la polaridad del solvente (igual sucede en la cromatografía de columna). Para determinar el solvente apropiado se aplican distintas muestras de éstos sobre una misma placa (Fig. 24-9). Con un capilar que contenga el solvente a ser probado, se toca cuidadosamente el centro del punto donde se aplicó la muestra y se deja correr. Se repite esta operación con diferentes solventes para cada punto de siembra. Se formarán círculos alrededor del punto de aplicación, con movimientos radiales relativos al poder de elución de cada uno.

La aplicación de la muestra sobre las placas se efectúa tocando éstas con la punta de

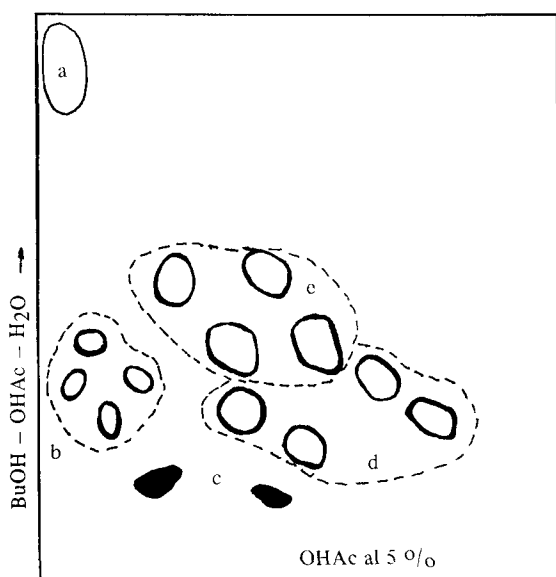


Fig. 24-8. Cromatograma bidimensional de un extracto crudo rico en flavonoides: a: biflavonilo; b: flavonas; c: antocianinas; d: glicoflavonas; e: flavonoles.

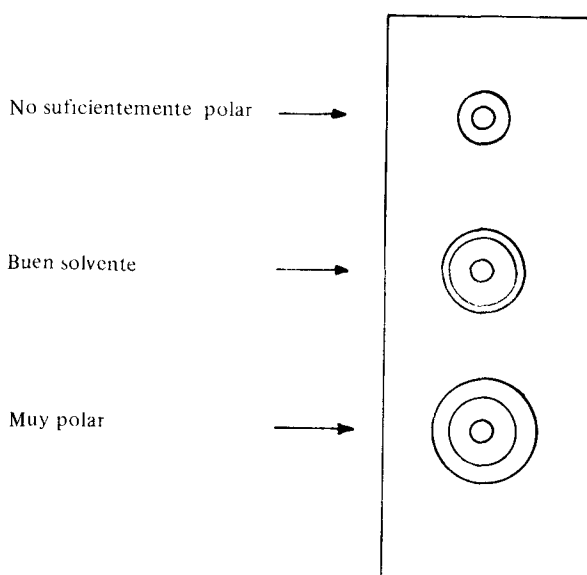


Fig. 24-9. Cromatograma piloto que facilita la selección del solvente más adecuado para realizar una cromatografía determinada, en capa fina.

un fino capilar conteniendo aquella, a unos dos cms. por encima del borde. El desarrollo de las placas, se lleva a cabo en cubetas, por la técnica ascendente. La placa se sumerge en una cubeta conteniendo el solvente cuyo nivel estará por lo menos, 1 cm. por debajo del punto de siembra. El solvente subirá por la

capa fina debido a la acción capilar, permitiendo a los componentes de la mezcla desplazarse a diferentes alturas.

Una vez que el solvente asciende unos 10 cms. por encima del origen, se saca la placa, se marca cuidadosamente el frente del solvente con un lápiz y se deja evaporar. Cualquier punto visible se marca, igualmente.

Visualización:

Para visualizar los compuestos incoloros, la lámina se coloca en un envase conteniendo cristales de yodo, con el cual casi todos los compuestos (excepto hidrocarburos saturados y haluros) forman complejos coloreados mostrándose como manchas pardas o violetas, las que pueden desaparecer en minutos; por lo tanto, se marcan con un lápiz o un capilar, o pueden hacerse permanentes rociándolas con una solución de bencidina al 0,5% en etanol absoluto. También puede utilizarse H_2SO_4 concentrado directamente sobre la placa, sobretudo cuando se va a detectar esteroides y lípidos. Si se trata de compuestos que adsorben en el UV, entonces se añade un aditivo fluorescente a la pasta adsorbente cuando se prepara; los compuestos producirán manchas oscuras sobre el fondo fluorescente.

Soluciones para Visualización:

Alcaloides: Dragendorff y sus modificaciones, Iodoplatinato, Cloruro de Antimonio, Sulfato de Cerio.

Terpenos: Tricloruro de antimonio, Pentacloruro de antimonio, Acido clorosulfónico (para triterpenos).

Aminoácidos: Ninhidrina.

Azúcares: Acido sulfúrico concentrado, Anisaldehído-ácido sulfúrico, Nitrato de plata, Permanganato de potasio.

Lípidos: Iodo, 2'1-Dicloro fluoresceína, Rodamina B, Acido crómico-ácido sulfúrico concentrado.

Sapogeninas: Vainillina-ácido fosfórico; p-hidroxibenzaldehído-ácido sulfúrico.

Glicósidos cardiotónicos: Cloramina-ácido tricloroacético; Acido sulfúrico-hipoclorito.

Esteroides· Cinamaldehído-anhídrido acético-ácido sulfúrico

Cetoesteroides Reactivo de Komarowsky (p hidroxibenzaldehído-ácido sulfúrico)

Esteroles Acido naftoquinossulfónico ácido perclórico

Reacción general para anillo esteroidal
Acido tricloroacético

Acidos biliares Acido perclórico

Las aplicaciones más corrientes de la CCF se refieren a la determinación del número de componentes en una mezcla, para detectar una sustancia dada en una muestra y como ensayo preliminar para hallar las condiciones apropiadas para realizar cromatografía en columna, posteriormente (Tabla 24-5)

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA PREPARATIVA

Debido a la alta capacidad de los adsorbentes, al alto grado de resolución obtenido y a la simplicidad del método, la CCF se utiliza para separación de cantidades razonables de una mezcla (de 10 mg a 1 g). Con esta técnica se utilizan placas más espesas (1-1,5 mm) que las normales (0,10-0,15 mm) de modo que la máxima cantidad de material puede separarse de una vez. La muestra no se siembra en puntos sino como bandas estrechas, por lo que el desarrollo de los componentes se hace en bandas que se detectan por visualización no destructiva. Luego, el adsorbente que contiene un componente simple, se remueve del área de la banda mediante un aspirador, y la muestra, a su vez, se remueve del adsorbente por elución.

Pueden correrse simultáneamente varios cromatogramas lográndose la purificación de cantidades apreciables de un producto dado.

CCF CUANTITATIVA

1 Medida del área de la mancha

La raíz cuadrada del área de la mancha, es directamente proporcional al logaritmo decimal del peso de la sustancia presente. La relación parece ser válida para rangos de 1 a 80 µg.

y permite valorar una sustancia sin utilizar curva de calibración del método.

Las soluciones del patrón y de la muestra se cromatografían sobre la misma placa y se determina el área de las manchas.

Los resultados se calculan según la ecuación

$$\log W = \log W_p + \left(\frac{\sqrt{A} - \sqrt{A_p}}{\sqrt{A_d} - \sqrt{A}} \right) \log d$$

W y A = Peso y área de la sustancia desconocida

W_p y A_p = Peso y área de la sustancia patrón

A_d = Área de la sustancia desconocida diluida

d = Factor de dilución

2 Densitometría

La cuantificación se lleva a cabo con un densitometro. Las áreas bajo la curva registrada son proporcionales a las cantidades de las sustancias presentes.

3 Determinación por método de elución

Después de localizar las sustancias sobre la placa, se remueve el adsorbente que las contiene y se eluyen las muestras. La determinación de la cantidad de sustancias presentes se realiza por métodos espectrofotométricos.

XI. CROMATOGRAFIA EN COLUMNA

La cromatografía en columna comprende

1 Cromatografía de partición

Las sustancias se reparten selectivamente entre la fase móvil líquida y la fase estacionaria, que es una película de un líquido adherido sobre un soporte inerte.

TABLA 24-5

EVALUACION DE FITOFARMACOS MEDIANTE CROMATOGRAFIA DE PLACA FINA

PRODUCTO NATURAL	ADSORBENTE	REVELADOR	VISUALIZACION
1. Alcaloides en general	Sílica gel G	EtOEt - CHCl ₃ -MeOH (50:50:1)	U V Iodoplatinato de potasio
2. Alcaloides del opio	Sílica gel G	Benceno: MeOH (8:2)	Dragendorff
3. Alcaloides de la quina	Sílica gel G (preparada en acetona)	Shellsol-T-dietilamina-acetona (23:9:9)	Exponer a vapores de ac. fórmico U V
4. Vainillina	Sílica gel G	Hexano-EtOAc (5:2)	KOH en metanol
5. Sacarosa	Sílica gel con almidón	2PrOH-Tolueno-EtOH-H ₂ O (10:2:5:2:5)	2' 7' diclorofluoresceína
6. Flavonas y cumarinas	Sílica gel G	EtOAc-metiletilcetona-ácido fórmico-H ₂ O (5:3:1:1)	Ester β-aminoetílico del ácido difenil bórico
7. Rutina	Sílica gel G	BuOH-OHAc (9:1) saturado con agua	p-dimetilaminobenzaldehído en ac. sulfúrico
8. Sapogeninas esteroideas	Sílica gel G	EtOAc	Acido clorosulfónico - HOAc (1:2)
9. Terpenoides	Acido silícico en almidón y fósforo	Hexano-EtOAc (85:15)	U V Verde bromocresol Fluoresceína-Br ₂
10. Bálsamos y sesinas. Esencias	Sílica gel G	a) Hexano b) Benceno c) CH ₂ Cl ₂	a) SbCl ₃ en Clorof. b) Aci. Sulf. Conc. c) Fluoresceína-Br ₂

2. *Cromatografía de adsorción:*

La columna es empacada con una fase estacionaria porosa y los componentes son selectivamente adsorbidos sobre la superficie del sólido finamente dividido.

3. *Cromatografía de intercambio iónico:*

Los constituyentes iónicos de las muestras son selectivamente retardados, por intercambio con iones reemplazables del adsorbente.

4. *Cromatografía de Gel:*

La columna es empacada con un gel permeable, lo cual provoca separaciones por acción selectiva según el tamaño de las moléculas.

1. CROMATOGRAFIA DE PARTICION:

La fase estacionaria, siendo líquida, se adhiere a un soporte que está finamente dividido, que no interacciona ni con la fase móvil

ni con las sustancias. Este soporte generalmente es celulosa en polvo, ácido silícico, tierra de infusorios, almidón, caucho en polvo, polvo de vidrio, alúmina, magnesia, carbonato de calcio, sacarosa, etc.

El poder de adsorción de la alúmina puede controlarse variando la cantidad de su contenido de agua: Alúmina grado I, con cero contenido de agua; grado II: 3%, grado III: 6%, grado IV: 10% y grado V: 15% de agua, respectivamente.

a) *Solventes:*

Se emplean diversos solventes según el tipo de separación (adsorción, de reparto o de intercambio iónico). Muchos líquidos se utilizan como fase móvil, pero hay que escoger el que proporcione una solubilidad relativa del soluto en dicho eluyente; además, es necesario considerar la competencia entre solvente y solutos por adsorberse sobre la superficie de la fase estacionaria. Un solvente que eluya los solutos muy rápidamente no los separará bien, mientras que un solvente que eluya muy lentamente producirá tiempos de retención muy largos causando el excesivo ensanchamiento de las bandas y la dilución innecesaria de las muestras.

Con adsorbentes del tipo alúmina y sílica gel, la intensidad de la adsorción aumenta al incrementarse la naturaleza polar del material adsorbido, por lo que la elución de la columna se lleva a cabo mediante una serie de solventes en los que la polaridad va aumentando (Tabla 24-2).

b) *Columna:*

El empacamiento de la columna se puede hacer introduciendo el adsorbente seco o como una papilla preparada con el solvente. Esta papilla se agrega lentamente, en porciones, para permitir que se vaya acomodando por la fuerza de gravedad. Antes de introducirla se deposita en el interior de la columna de vidrio un poco de solvente puro y agitando suavemente con una varilla de vidrio se elimina el aire contenido en la columna.

El tamaño del cilindro de vidrio que contendrá la columna de adsorbente debe escogerse de tal manera que el tamaño de ésta sea de $\frac{1}{2}$ a $\frac{2}{3}$ de aquel, a manera de que el solvente tenga suficiente espacio por encima del adsorbente. El cilindro se llena cerca de $\frac{2}{3}$ de su volumen con el solvente inicial y luego se pone arena y lana de vidrio en el fondo; el adsorbente se añade cuidadosamente sobre el solvente o puede mezclarse previamente con él y esta papilla transferirse al cilindro, golpeándolo suave y continuamente para lograr una columna uniforme y compacta. Mientras se esté llenando, así como también cuando se está trabajando con la columna, el nivel de solvente debe estar por encima del tope superior del adsorbente (2 cm.) ya que si éste se deja secar se formarán grietas que reducirán la efectividad de la operación. Después que el adsorbente se ha asentado, se deposita una pequeña capa de arena sobre el tope superior de la columna para protegerla. (Fig. 24-10).

c) *Desarrollo del cromatograma:*

La muestra se disuelve en un mínimo volumen del mismo solvente que se usó para preparar la columna, y se deposita lentamente hasta que se adsorba como una banda estrecha. Se deja que el solvente fluya a la velocidad adecuada para que la muestra baje completamente. El espacio por encima del adsorbente de nuevo se llena con más solvente. La polaridad del solvente se aumenta, si es necesario, para mantener el material moviéndose a través de la columna. Se continúa el flujo hasta observar la separación en forma de bandas, que se recolectan en fracciones separadas. Si no aparecen bandas, entonces se recolectan fracciones de un volumen determinado (p. ej. 50 ml.) las cuales se examinan al UV, por CCF, o se evaporan para ver si hay cristales o residuos amorfos.

La velocidad de elución depende tanto del tamaño de las partículas del adsorbente como de las dimensiones de la columna, de la densidad del solvente y de la presión que tenía el líquido al atravesar la columna. Esta velocidad debe mantenerse constante para que pue-

XII. CROMATOGRAFIA DE INTERCAMBIO IONICO

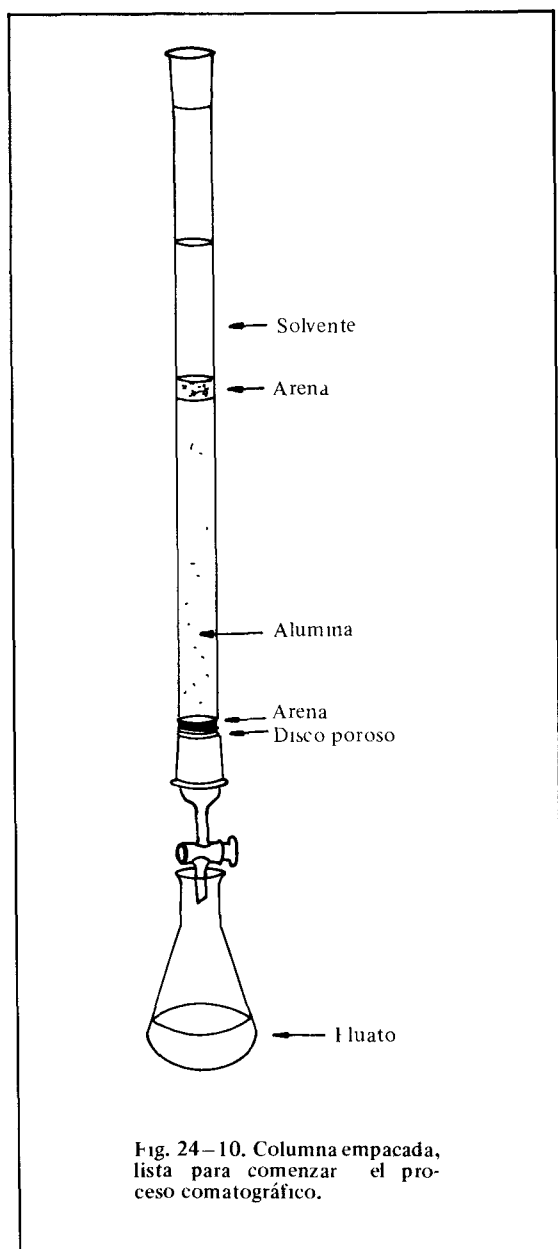
Las separaciones se realizan pasando la solución acuosa de la muestra por una columna que contiene una resina de intercambio iónico, donde los compuestos se adsorben por fuerzas electrostáticas. Estas resinas consisten en una red de cadenas poliméricas con grupos funcionales ionizables. Hay una fase insoluble con iones fijos con carga, mientras que hay cargas libres de movimiento, para ser reemplazadas por otros iones de carga similar. Variando el pH o la concentración salina del eluyente se puede conseguir una desadsorción selectiva. Los ácidos sulfónicos son intercambiadores catiónicos, ácidos fuertes completamente disociados con protones dispuestos a abandonar la resina cuando son reemplazados por otros iones positivos; el número total de equivalente de protones reemplazables por unidad de volumen de resina, determina la capacidad de intercambio de la misma.

Los intercambiadores aniónicos se preparan con bases fuertes, como grupos de amonio cuaternario $[-N(CH_3)_3OH]$ y con bases débiles, como aminas secundarias $(-NR(R_2)Cl)$, pues al introducir grupos funcionales básicos la resina puede intercambiar aniones, en vez de cationes.

La resina se deposita en una columna, utilizando una técnica frontal para remover todos los cationes de la muestra o por una técnica de elución para separaciones de componentes múltiples.

Gradiente de Elución:

El tiempo requerido para la elución de una mezcla compleja puede ser disminuido por un cambio de las propiedades de la fase móvil con el tiempo, de tal forma que el coeficiente de distribución de la especie adsorbida más fuertemente pueda ser reducido durante la última etapa de la separación. Esto permitirá usar todo el poder separador de la columna para la especie débilmente adsorbida durante la parte inicial del recorrido; entonces posteriormente los iones adsorbido más fuertemente pueden ser desadsorbidos más rápidamente.



da registrarse una información significativa; generalmente se obtienen resultados satisfactorios con una velocidad promedio del eluyente, de 1 cm/min.

La cromatografía de partición ofrece ventajas sobre la de adsorción: es más reproducible, el coeficiente de partición es constante sobre un rango mucho mayor de concentraciones (lo cual redundará en bandas más acentuadas y simétricas) y es el método preferido cuando se tiene un par de solventes adecuados (fases estacionaria y móvil).

Este tipo de cromatografía es llamado *Cromatografía por gradiente de elución*.

Las propiedades del eluyente, que pueden ser cambiadas por cromatografía por gradiente de elución, incluyen pH, temperatura y composición del solvente.

Aplicaciones:

Entre las aplicaciones del intercambio iónico encontramos: remoción de iones, concentración de trazas de constituyentes, separación de aminoácidos y alcaloides, ablandamiento de aguas duras, separación de metales y preparación de soluciones reactivos.

XIII. CROMATOGRAFIA DEL GEL

Empacando cilindros con geles, se puede lograr separar sustancias de alto peso molecular. Los geles son redes que tienen cadenas poliméricas y que en vez de tener sitios para intercambio iónico, poseen grupos polares capaces de adsorber agua u otros solventes polares. La separación está basada en su poder de filtración o de cribaje; de aquí la denominación de "*filtración por gel*" o de "*cromatografía por permeación de geles*" con que se conoce. Está sustentada por los principios generales de la cromatografía, aunque variando la manipulación de la muestra, el mecanismo de la separación y la detección de los componentes.

Como aplicaciones de la cromatografía de gel, encontramos la concentración de soluciones diluidas de macromoléculas, la remoción de sales y la separación de mezclas de moléculas con estructuras afines.

XIV. CROMATOGRAFIA GASEOSA

La cromatografía de gases combina las características de la extracción y la destilación. Presenta iguales fundamentos que la técnica extractiva de Craig, ya que al introducir la muestra en una columna, los componentes se distribuyen inmediatamente entre las fases

gaseosas y líquida, según el coeficiente de partición: $K = C_l/C_g$ (concentración en la fase líquida/concentración en la fase gaseosa). Pero, a pesar de esta similitud, ciertas características están restringidas a la separación cromatográficas; así, la proporción de transferencia de un compuesto a través de la columna está relacionada con la velocidad de la fase móvil. Este es el R_f , fracción de la columna atravesada por la sustancia en el tiempo que toma una unidad de volumen del gas portador en ir de un extremo a otro. Más común es utilizar el término *tiempo de retención* (R_t), tiempo que transcurre desde la inyección de una sustancia en la columna hasta su elución.

En la ecuación $R_t = \frac{R_o}{R_f}$, R_o es el tiempo

de retención del aire, el cual asumimos que se mueve a la velocidad del gas portador, esto es, con un coeficiente de distribución igual a cero. El tiempo de retención es mejor medido desde el punto de inyección hasta la cúspide del pico. Esta medición puede ser hecha en centímetros, milímetros o minutos, a partir del pico del aire.

Los resultados de la cromatografía gaseosa pueden expresarse también en términos de *Volumen de Retención*, R_v , el cual es el volumen del gas portador requerido para eludir un compuesto de la columna. Estos parámetros son casi siempre expresados en relación a un compuesto standard, el cual puede utilizarse para disolverla o añadirse a la muestra. Muchas sustancias rutinariamente son convertidas a sus derivados químicos (especialmente en los éteres trimestisilil) antes de ser sometidos a la cromatografía, lo cual permite una separación a menor temperatura.

El término *plato teórico* (PT) deriva de la columna de destilación fraccionada, donde cada paso simple de destilación está físicamente separado por un plato horizontal. También, es análogo a cada uno de 10 embudos separatorios del aparato de Craig. En la CG, un plato teórico es la longitud de la columna en la cual ocurre un simple paso de equilibración; de tal manera que dicha longitud, dividida por los platos teóricos, proporciona el número efectivo de particiones que un com-

puesto sufre en su travesía por la columna. La alta eficiencia de la CG para separar compuestos se debe al hecho de que los valores de PT de 1 ml., o menos, son posibles y por lo tanto una columna puede contener hasta unos 5.000 a 6.000 platos teóricos. Una fórmula simple para el cálculo del número de platos teóricos (n), en una columna es:

$$n = 16 (d/a)^2$$

donde d y a son símbolos que se ilustran en la Figura 24-11. Al aplicar esta ecuación, tanto la retención como el ancho del pico pueden medirse en cualquier unidad (segundos, centímetros del papel, mililitros del gas portador), siempre y cuando se utilicen las mismas unidades para ambos.

El número de platos teóricos computados por esta ecuación no sólo es función de cómo la columna es construida sino también de la naturaleza del soluto, de la proporción de flujo, la temperatura, el método de inyección y otras variables. Por consiguiente, la altura equivalente a un plato teórico (largo de la columna sobre número de platos) es un número útil para comparar las eficiencias de las columnas. Para mezclas de sustancias muy similares, cuando n se mantiene constante, la ecuación indica que el ancho del pico es directamente proporcional al tiempo de retención.

La separación o resolución de dos compo-

nentes es función de la proporción de sus tiempos de retención: *Factor de separación*. Se logra mucho mejor, empleando una columna que tenga más platos teóricos o escogiendo una fase líquida que de más factor de separación, o preferiblemente, tomando en cuenta ambos.

EL CROMATOGRAFO:

El cromatógrafo de gases exhibe cuatro componentes esenciales, que pueden apreciarse en el diagrama 24-12:

1. Un tubo largo (columna), generalmente de metal, enrollado en forma de espiral, empacado con la fase estacionaria líquida (p. ej.: 5-15% de aceite de silicón) revestida de partículas de un polvo inerte, como p. ej.: tierra de infusorios.
2. La estufa de vaporización que proporciona calor a la columna progresivamente desde 50° hasta 350° C para mantener la temperatura al límite superior si es necesario. La temperatura de la columna es controlada de manera que la muestra puede volatilizarse, rápidamente.
3. El gas que fluye es un transportador inerte, tal como hidrógeno, helio, nitrógeno o argón. La separación de los compuestos en la columna depende del flujo de este gas, de una manera controlada.

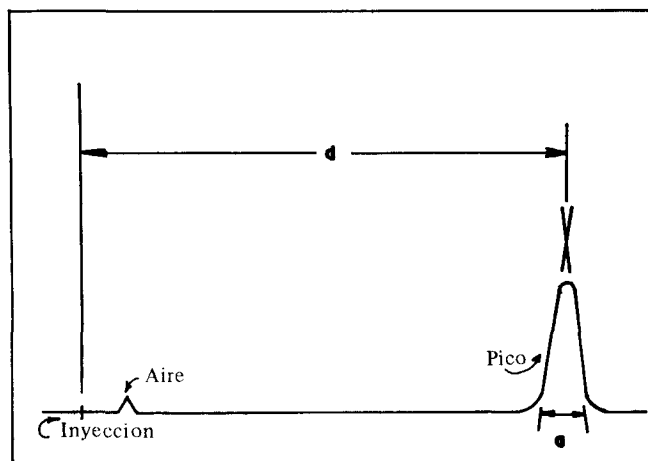


Fig. 24-11. Manera de calcular el número de platos teóricos de una columna utilizada en cromatografía de gases.

Para seleccionar el portador hay que considerar la naturaleza del detector que se utiliza. Generalmente se emplea helio, pero debido a lo costoso de este gas, se recurre al hidrógeno, aunque con restricciones debido a su naturaleza explosiva. El gas portador debe ser inerte, seco y libre de impurezas, no debe reaccionar ni con la columna ni con la muestra o el instrumento. La velocidad de flujo del gas portador se controla mediante una válvula especial.

4. Un módulo detector de las sustancias que eluden de la columna. Los dos tipos de detectores más comunes se basan en la conductividad térmica o en la ionización a la llama. En este último caso hay más sensibilidad ya que se mide la cantidad de iones producidos cuando el compuesto que elude se quema en una llama de hidrógeno. Entonces, el nitrógeno puede utilizarse como gas transportador en vez de helio. En ambos métodos se mide la diferencia de conductividad y en cada caso un detector diferencial se incluye, a través del cual el gas portador fluye. Una señal eléctrica a partir del detector se transmite a una plumilla que registra el cromatograma en un papel adecuado. Si se desea recoger algunas sustancias a la salida de la columna, la corriente que emana del detector de conductividad térmica se hace pasar a través de una trampa donde sus vapores son condensados.

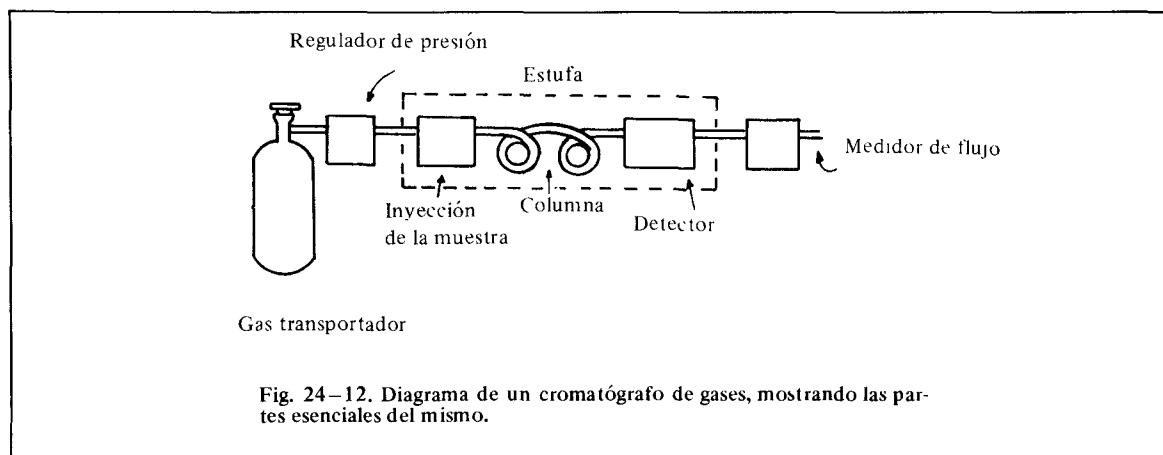
Resumiendo: El gas portador, a presión,

mueve la muestra volatilizada desde el sitio de inyección a través de la columna donde la separación toma lugar, hasta el detector, donde se convierte en señal eléctrica que es registrada. Los componentes de la muestra se reparten entre la fase líquida estacionaria y la fase móvil gaseosa y según los diferentes coeficientes de distribución, lo hacen a diferentes gradientes. El coeficiente de distribución está relacionado en la fase líquida. Ya que la fase líquida estacionaria debe permanecer en la columna, su presión de vapor debe ser muy baja a la temperatura de operación. Los líquidos comúnmente utilizados son de alto punto de ebullición, tales como hidrocarburos, ésteres poliméricos, amidas y éteres.

Como el coeficiente de distribución es función de la afinidad del compuesto por la fase estacionaria, así como también lo es su vapor de presión, dos compuestos que tengan puntos de ebullición idénticos pueden ser separados si sus solubilidades en la fase líquida son diferentes.

En la cromatografía gaseosa la naturaleza de la fase estacionaria y la temperatura de operación, son variados de acuerdo a la polaridad y volatilidad de los compuestos a separar.

Para aplicar el método de cromatografía de gases a un compuesto debe tenerse en cuenta varios factores: volatilidad del compuesto, que no sea absorbido en la columna, buena separación y la descomposición por pirólisis o rearrreglos moleculares. Los compuestos que cumplen con estas características, podrán ser analizados directamente; los que no, podrán ana-



lizarse transformándolos en derivados de ellos, que sí las cumplan.

Precauciones para preparar estos derivados:

- a) Técnica: Cantidad de muestra analizada o para analizar; homogeneidad de la misma; método de extracción; tipo de muestra;
- b) Pureza de solventes y reactivos: De suma importancia para evitar errores por adición, ya que pueden haber impurezas que tengan los mismos tiempos de retención que los compuestos a analizar;
- c) Estabilidad del derivado: Por su descomposición a través del tiempo, deben ser preparados en el momento del análisis, y
- d) Velocidad de reacción: Debe ser conocida; si no se conoce, se asumen iguales condiciones (temperatura y tiempo) para el patrón de trabajo y la muestra.

La resolución óptima de compuestos por cromatografía gaseosa se obtiene con pequeñas muestras. Sin embargo, para tareas preparativas, cantidades mayores pueden manipularse en columnas de largo diámetro. El diámetro de la columna determina la proporción de flujo óptima del gas portador. La temperatura de la columna se fija un poco por debajo del punto de ebullición de los compuestos que se quieren separar, aumentándola poco a poco y continuamente durante la operación.

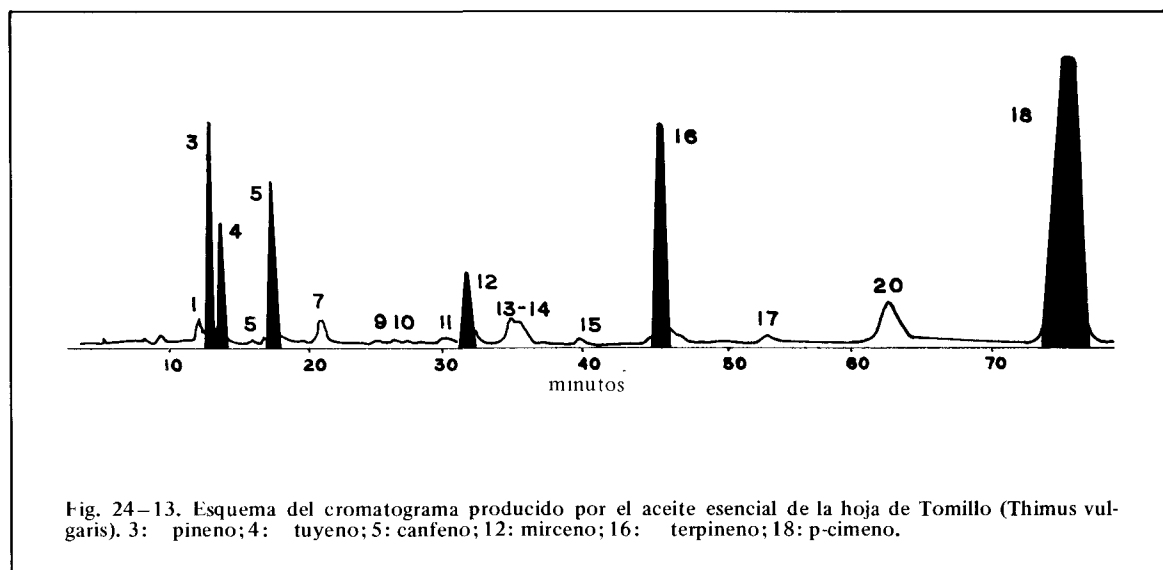
Para determinar la velocidad de flujo y la temperatura óptima para la separación se ajusta una de ellas, o ambas, de manera que el valor R_f promedio esté entre 0,1 y 0,5 y que el R_f del componente que se mueve más lentamente esté entre 5 a 10 minutos.

EL CROMATOGRAMA:

Un cromatograma típico, se muestra en la figura 24-13, de la cual deducimos las siguientes observaciones generales.

1. El tiempo que toma una muestra para eludir de la columna es un índice de la naturaleza de la sustancia analizada.
2. Los picos del cromatograma son proporcionales a la cantidad de material inyectado.
3. El pico que tiene el tiempo de retención más corto corresponde al peso molecular más bajo; lo contrario, es igualmente válido.
4. La sustancia 18 presenta el mayor porcentaje; las otras están en menor proporción y en concentraciones diferentes.

Ya que el área bajo el pico es proporcional a la cantidad de compuestos eluidos, los porcentajes de los componentes de una mezcla, pueden calcularse, cuando se carece de un cromatógrafo como integrador. Hay dos procedi-



mientos generales: a) para picos simétricos; el alto del pico, multiplicado por su ancho en la mitad de la altura es igual al área del pico, tal como se ilustra en la Fig. 24-14. El porcentaje de cada pico se obtiene dividiendo el área del pico entre el área total y multiplicando por 100. Si el pico es asimétrico, se pueden dibujar tangentes a través de los puntos de inflexión a los lados del pico y obtener un triángulo (Fig. 24-15). b) Los picos pueden recortarse con tijeras y pesarlos en una balanza analítica, ya que las proporciones de las áreas son equivalentes a las proporciones de peso del papel.

APLICACIONES DE LA CROMATOGRAFIA DE GASES:

Debido a su simplicidad, versatilidad, velocidad de trabajo y bajo costo, la cromatografía gaseosa es una herramienta muy útil y común, la cual nos suministra un caudal muy

estimable de información, tanto como lo hace la espectroscopía.

Además de la simple separación de compuestos y en la identificación de productos naturales, se le utiliza en la cuantificación de sustancias en los preparados farmacéuticos y en análisis toxicológicos e industriales.

XV. SEPARACION FISICO-QUIMICA DE PARTICION

Según vimos antes, en el Título VI, el extracto crudo total de una planta puede ser separado o discriminado en diversas categorías o grupos de sustancias. Una manera de realizar este proceso es mediante la denominada *marcha analítica fitoquímica*, que consiste en una partición líquido-líquido con solventes no miscibles (agua-cloroformo), según se describe en la Figura 24-16.

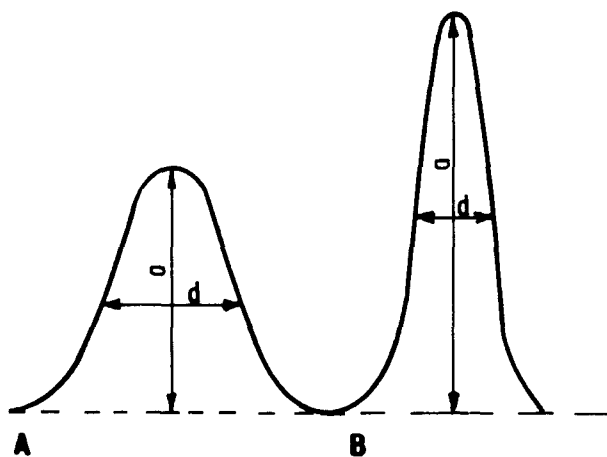


Fig. 24-14. Area del Pico: altura (a) x ancho (d).

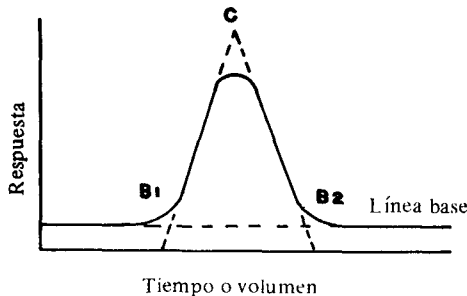
$$\text{AREA DEL PICO A} = 33 \times 18 = 594 \text{ mm}^2$$

$$\text{AREA DEL PICO B} = 50 \times 10 = 500 \text{ mm}^2$$

$$\% A = \frac{594}{1094} \times 100 = 54\%$$

$$\% B = \frac{500}{1094} \times 100 = 46\%$$

Fig. 24-15. Triangulación que debe efectuarse a fin de obtener el área del pico.



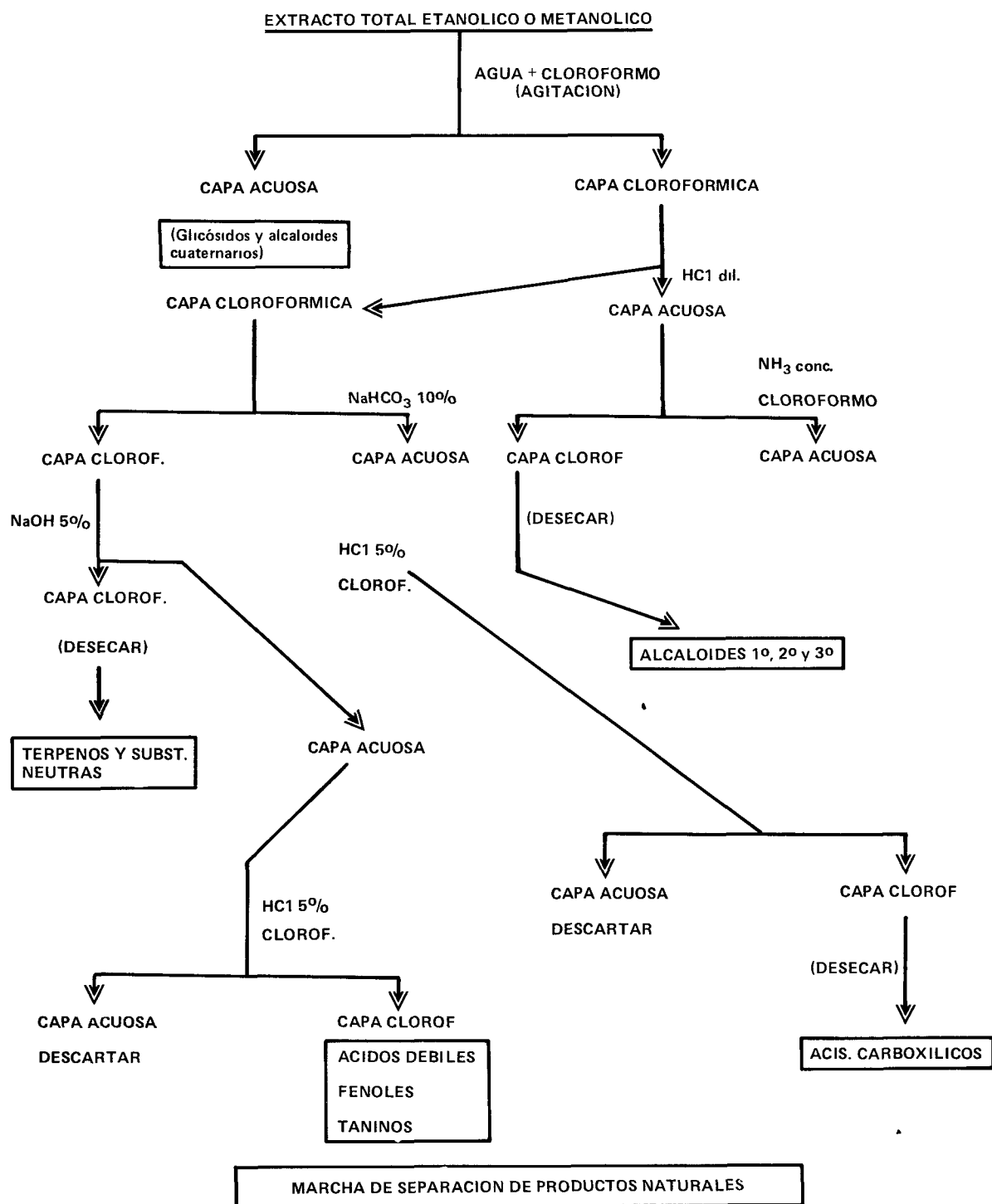


Fig. 24-16. El fraccionamiento de un extracto total alcohólico preparado en el Laboratorio, puede lograrse mediante una partición líquido-líquido utilizando la mezcla de solventes agua/cloroformo.

CAPITULO 25

**CARACTERIZACION
E
IDENTIFICACION
DE
LAS
SUSTANCIAS
AISLADAS**

I. PURIFICACION

Una vez separados los componentes del extracto vegetal, el paso siguiente es purificarlos. La purificación de líquidos se realiza mediante destilación, o por extracción líquido-líquido. La purificación de sólidos se logra por recristalización, que tiende a obtener la sustancia en cristales, a temperatura ordinaria, y con un punto de fusión que no se altere por una nueva cristalización.

Para purificar sólidos mediante la cristalización, se disuelve la sustancia a cristalizar en un solvente o mezcla de solventes, en caliente, y luego se deja enfriar lentamente.

La escogencia de este solvente es muy importante, ya que lo ideal es que la sustancia sea escasamente soluble en él a temperatura ambiente, y muy soluble en el punto de ebullición de dicho solvente. No deben seleccionarse solventes cuyo punto de ebullición sea mayor que el punto de fusión de la sustancia, para evitar que el sólido funda en él, en vez de disolverse, y forme así un líquido insoluble, aceitoso, que al enfriarse no cristaliza, y que puede solidificarse, sin cristalizar, si se baja la temperatura suficientemente.

La solubilidad de compuestos orgánicos es función de las polaridades tanto del solvente como de la sustancia a disolver. La Tabla 25-1 enumera solventes comunes utilizados para cristalizar sólidos, en orden decreciente de su polaridad.

Podemos resumir el proceso de cristalización, como sigue:

- a) Seleccione el solvente adecuado: Consulte la bibliografía o practique pruebas preliminares;
- b) Calientelo hasta ebullición;
- c) Disuelva la sustancia a cristalizar en una mínima cantidad de solvente. (Añada carbón activado, si se necesita decolorar);
- d) Filtre la solución en caliente, preferiblemente sobre filtro precalentado con una porción de solvente;
- e) Deje enfriar;
- f) Colecte los cristales formados en un buchner;
- g) Lavélos con un poquito de solvente frío, y
- h) Deposite los cristales en un desecador al vacío.

En caso de que se observe que a la altura del punto (e) no aparezcan cristales, se hace necesario inducir la cristalización, lo cual puede lograrse raspando las paredes del envase en sentido vertical, o sembrando la solución con un cristal madre químicamente puro de la sustancia o introduciendo la solución en un baño de hielo.

Como vemos, el proceso de cristalización puede sintetizarse así: a) remoción de impurezas; b) núcleo-génesis, la cual está influida por la naturaleza del solvente (la cual influye sobre la concentración), la función química de la sustancia, la temperatura y el proceso de siembra.

El hábito cristalino está influido por: el disolvente, la velocidad de enfriamiento, el grado de sobresaturación, la agitación, las im-

TABLA 25-1

SOLVENTES COMUNES UTILIZADOS EN CRISTALIZACION DE SOLIDOS

SOLVENTE	PUNTO EBULLICION °C	GRUPOS AFINES
Eter de petróleo	30-60	Alcanos
Benzeno	80	Aromáticos
Eter sulfúrico	35	Eteres
Cloroformo	61	Haluros
Cloruro metileno	41	Haluros
Acetato etilo	77	Esteres
Acetona	56	Aldehídos, cetonas
Piridina	115	Aminas
Etanol	78	Alcoholes
Metanol	65	Alcoholes
Dimetilformamida	153	Amidas
Acido acético	118	Acidos
Agua		

purezas presentes, el ambiente asimétrico, la presión y las condiciones constantes magnéticas.

II. DESECACION

Tiene por finalidad, el privar las sustancias de la humedad higroscópica, para prevenir cualquier alteración o descomposición.

La desecación está supeditada a las propiedades del material a desecar. Los agentes desecantes más utilizados son: sulfato de sodio anhidro, óxido de calcio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, sílica gel, alúmina activada, bromuro de zinc y drierita.

III. ESTRUCTURA MOLECULAR

Cuando se ha aislado una o varias sustancias del tejido vegetal, nos hacemos estas preguntas: ¿Qué sustancia en particular hemos aislado? ¿A qué categoría o clase de compuestos pertenece? Entonces debemos caracterizar e identificar la sustancia aislada y definirla estructural y estereoquímicamente. Esto se logra siguiendo los pasos siguientes:

1. Examen preliminar: estado físico, color, olor, sabor, solubilidad, acidez, alcalinidad.

2. Determinar constantes físicas: punto de ebullición, punto de fusión, punto de congelación, densidad, índice de refracción, rotación óptica, etc.
3. Determinar su peso molecular y hallar la fórmula empírica.
4. Elucidar el esqueleto molecular: alifático, alicíclico, aromático.
5. Elucidar los grupos funcionales presentes y su posición relativa en el esqueleto molecular.
6. Definir la estereoquímica; conformación del sistema: anillo y cadena lateral. Configuración de los grupos sustituyentes.

Estas determinaciones son específicas de la Química Orgánica y es materia conocida por profesionales o estudiantes de niveles avanzados; por consiguiente, no es razonable profundizar en áreas cubiertas explícitamente en los textos específicos.

IV. ELUCIDACION DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR MEDIANTE ESPECTROSCOPIA

A. ESPECTROSCOPIA ELECTRONICA

La luz visible es una forma de energía explicada por las teorías ondulatoria y corpuscular, que son complementarias. La propagación de la luz por ondas envuelve fuerzas eléctricas magnéticas, que originan las radiaciones electromagnéticas.

Al absorber la luz una molécula utiliza energía. La energía de vibración de los enlaces químicos puede aumentar y hacer pasar los electrones de valencia, desde el orbital que ocupan en el *estado fundamental* a otro de energía más elevada o *estados excitados*. La energía necesaria para la transición de un estado de baja energía a otro de mayor energía está directamente relacionada con la frecuencia de la radiación electromagnética que causa la transición, de acuerdo a la ecuación:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

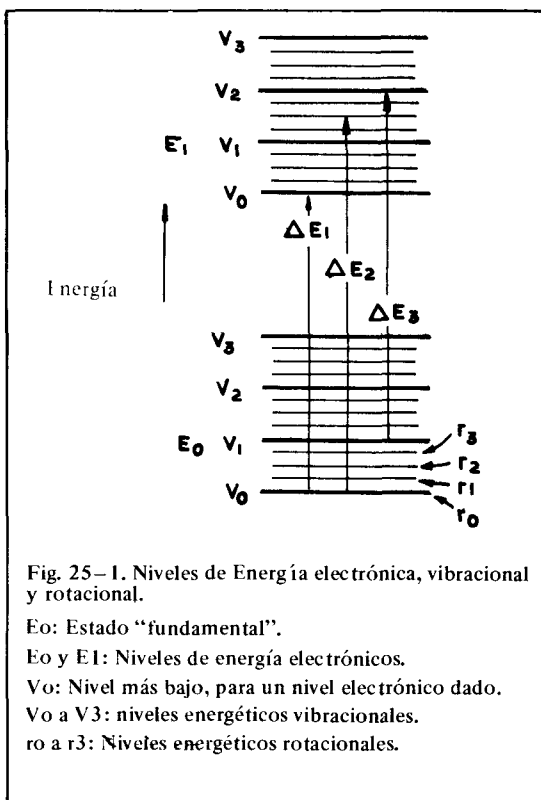
h , es la constante universal de Planck (6.624×10^{-27} erg/seg.).

ν , es la frecuencia de la luz incidente en ciclos/segundos.

La frecuencia y la longitud de onda (λ) de la luz, se relacionan mediante: $\nu = C/\lambda$; donde C , es la velocidad de la luz. A mayor frecuencia, mayor energía; a mayor longitud de onda, menor diferencia de energía.

Cuando una molécula absorbe energía de una radiación electromagnética, puede sufrir varios tipos de excitación: a) electrónica, b) rotacional, c) que induzca a cambios del spin nuclear, d) deformación de enlaces, etc. (Fig. 25-1). Todas estas absorciones aparecen a diferentes zonas del espectro electromagnético, ya que cada modo de excitación requiere una cantidad específica de energía (Fig. 25-2). La cantidad de energía es discreta, puesto que todos estos fenómenos están cuantificados; por consiguiente, para que ocurra una transición determinada se absorbe energía de una frecuencia particular y característica.

Los límites de la sensibilidad del ojo humano se extienden desde la luz violeta (390 nm) hasta la luz roja (780 nm), no detec-



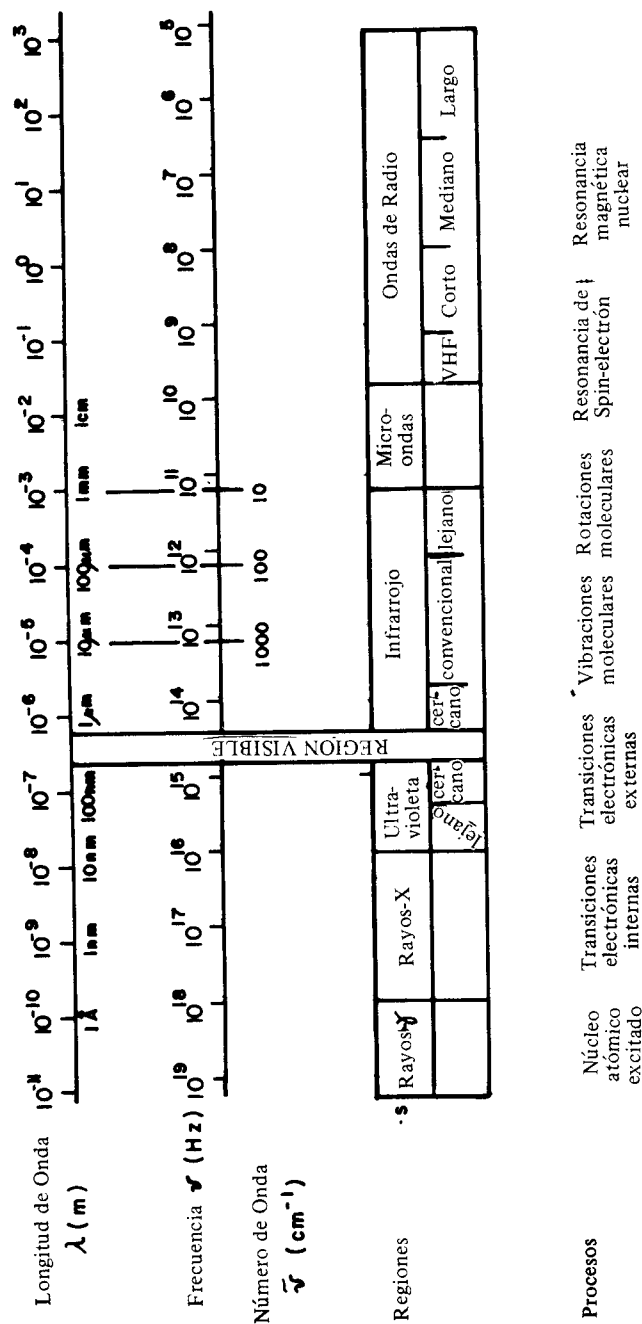


Fig. 25-2. Espectro de Radiación Electromagnética.

tando las longitudes fuera de estos límites. Las regiones útiles en el estudio de los productos naturales son el ultravioleta UV (200 a 400 nm), el visible (390 a 780 nm), y el infrarojo, IR (2-16 μ m).

Un espectro de emisión se obtiene por el análisis espectroscópico de una fuente luminosa, como por ejemplo los colores o la luz fluorescente emitidos al calentar sales de determinados elementos. Así, la energía absorbida durante el paso de un nivel a otro superior se libera en forma de luz cuando los electrones regresan al estado fundamental. Si la excitación atómica se prolonga y una vez que cesa continúa la emisión de luz, entonces el fenómeno se denomina *fosforescencia*. (Fig. 25-3).

CROMOFOROS:

Sustancias que absorben la luz a una longitud de onda entre los 400 y 800 nm se visualizan coloreadas. Originalmente, el término *cromóforo* se aplicó al sistema responsable de la impartición de coloración, pero actualmente implica cualquier grupo funcional que absorba radiación electromagnética, aunque no produzca coloración, p. ej. el grupo carbonilo.

Cuando un cromóforo absorbe a cierta longitud de onda y al sustituir un grupo por otro se causa absorción a una longitud mayor, se dice que ha ocurrido un *desplazamiento batocrómico*. Va cambiando la absorción desde el violeta hasta el rojo pasando por azul, verde, amarillo y anaranjado; el color que percibimos es el complemento del absorbido. El desplazamiento en sentido contrario se denomina *hipsocrómico*.

Cuando en una molécula están presentes dos o más grupos cromóforos separados por dos o más enlaces simples, el efecto en el espectro es aditivo debido a una pequeña interacción electrónica entre tales grupos. (Tabla 25-2).

EXCITACION ELECTRONICA:

Si se suministra a la molécula una energía de longitud de onda adecuada, es posible excitar el electrón desde el *orbital enlazante* a otro *antienlazante*. Si se envía a través de una sustancia, luz de otra frecuencia, pasará sin

perder intensidad, ya que las moléculas no la absorberán.

La longitud de onda de una absorción que procede de una transición electrónica depende tanto de la energía del orbital ocupado, como la del orbital que pasa a ocupar.

La absorción de energía luminosa implica la transferencia de electrones de los orbitales σ , π y n desde el estado fundamental al estado de mayor energía (Fig. 25-4). Estos se describen como orbitales moleculares que están desocupados en el estado fundamental o no excitado, y se llaman orbitales antienlazantes. El orbital antienlazante asociado con el enlace sigma (σ) se llama sigma estrella (σ^*) y el orbital antienlazante asociado con el enlace Pi (π) se denomina orbital Pi estrella (π^*). Como los orbitales n no forman enlaces, no hay orbitales antienlazantes asociados con ellos. La presencia de un electrón en un orbital antienlazante indica claramente que la molécula se encuentra en estado de alta energía; la densidad electrónica entre los núcleos atómicos es menor que la que se encuentra a la misma distancia del núcleo en un átomo aislado. En el estado excitado algunos electrones moleculares ocupan orbitales antienlazantes. El cambio de energía para una transición dada, determina la posición de absorción de un grupo dado. Transiciones de grupos funcionales idénticos en moléculas diferentes no necesitan exactamente la misma energía debido a diferentes entornos estructurales.

Las transiciones que dan lugar a una absorción en las regiones del ultravioleta y en la región visible, son principalmente de tres tipos.

1. *Transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$* : donde un electrón π se excita a un orbital π^* . Este tipo de transición se presenta en sustancias que contienen enlaces dobles o triples y anillos aromáticos. Esta transición, la más importante, es la de menor energía, responsable por absorción alrededor de 170-1900 nm en alquenos no conjugados. Una aplicación importante en la espectroscopia ultravioleta es evidenciar la presencia, magnitud y naturaleza de una conjugación; un aumento de éstas, hace que la absor-

TABLA 25-2

CROMOFOROS ORGANICOS COMUNES

Cromóforo	Longitud de onda max/nm. (aprox.)
$C = C$	175
$C \equiv C$	175 195 223
$C = O$	160 185 280
$C \equiv N$	165
$R - NO_2$	200 274
$C = C - C = C$	217
$C = C - C = O$	220 315
$C = C - C \equiv C$	220 230
Benceno	184 204 255

- ción se desplace a longitudes de ondas mayores y aún hasta la región visible.
2. *Transición $\sigma \rightarrow \sigma^*$* : proceso de alta energía, porque la separación entre orbitales es muy fuerte y requiere luz ultravioleta de longitud de onda muy corta, alrededor de los 150 nm.
 3. *Transiciones $n \rightarrow \pi^*$* : donde un electrón no enlazante (par solitario) se excita a otro orbital π antienlazante. En las cetonas alifáticas saturadas la transición de energía más baja envuelve los electrones antienlazantes del oxígeno, uno de los cuales puede ser promovido a un orbital π^* . Esta transición, con poca proba-

bilidad de producirse, tiene lugar en compuestos con enlaces dobles y donde se hacen presentes heteroátomos: $C = O$, $C = S$, $N = O$, etc.

4. *Transiciones $n \rightarrow \sigma^*$* : tienen lugar desde un par de electrones no compartidos (del N, O, S o halógeno) a un orbital molecular sigma antienlazante (alrededor de 185 nm).

CALCULO DE LA MAXIMA ABSORCION:

Las absorciones máximas en el U.V. de los enlaces múltiples conjugados, ya sea de tipo

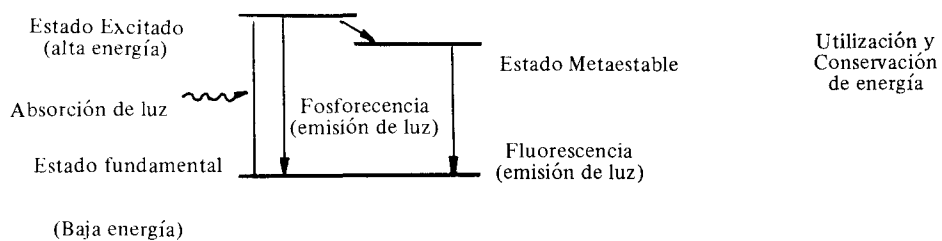
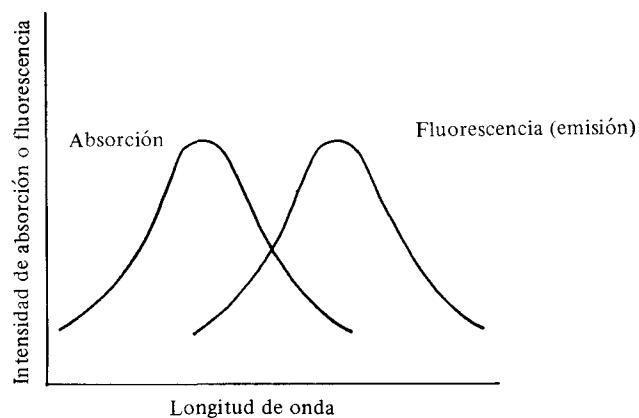


Fig. 25-3. Absorción y emisión de la luz.

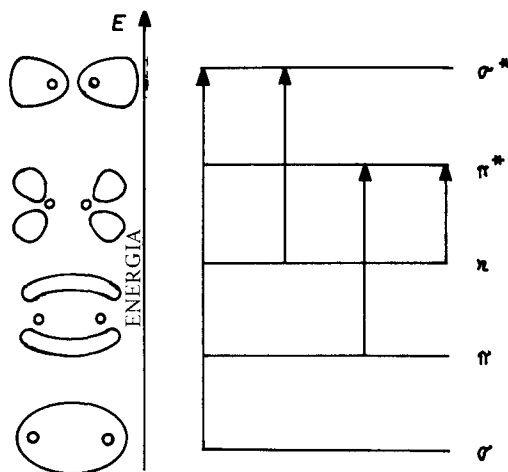


Fig. 25-4. Energías relativas de orbitales moleculares y posibles transiciones entre orbitales.

dieno (—C=C—C=) o enona (—C=C—C=O), pueden calcularse teóricamente utilizando las reglas de Woodward, esquematizadas en la Tabla 25-3.

Así, p. ej.: si deseamos conocer cuál es la

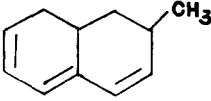
longitud de onda de la máxima absorción en el U.V. del compuesto de la Fig. 25-5, trieno homoanular, ella será el valor total encontrado sumando los valores dados por la tabla. En nuestro caso: $214 + 39 + 30 + 3 \times 5 = 303 \text{ m}\mu$ ($\lambda \text{ máx.}$).

TABLA 25-3

CALCULO DE LA POSICION DE LA MAXIMA ABSORCION DE POLIENOS

O POLIENONAS (Solvente = etanol)

Valores en nm

Dieno heteroanular progenitor	214		
Dieno homoanular progenitor	253	Enona progenitora acíclica o anillo de 6 miembros	215
Incrementos por doble enlace que extienda conjugación	30	Enona progenitora de 5 miembros	202
Substituyente alquilo o residuo anillo	5	Incrementos por doble enlace que extienda conjugación	30
Doble enlace exocíclico	5	Grupo alquilo o residuo anillo α	10
Cl o Br	17	β	12
 Fig. 25-5. Trieno Homoanular.		γ o más lejano	18
		Grupos polares HO α	35
		β	30
		δ	31
		$(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{—})\text{OAC } \alpha, \beta, \delta$	6
		Doble enlace exocíclico	5
		Componente homodieno	39

USOS:

La importancia de la espectroscopía electrónica reside en su propiedad de medir la extensión de un enlace múltiple o la conjugación aromática dentro de las moléculas. Puede diferenciar dienos conjugados de no conjugados; α , β — cetonas insaturadas de sus análogas β , γ , etc. Asimismo, introduce distinciones entre isómeros, basadas sobre todo en que a mayor conjugación, mayor longitud de onda del espectro de absorción.

Tiene importancia en los estudios de la estructura molecular de pigmentos, policetilenos, cetonas y compuestos aromáticos en general; en el análisis de los eluatos de las columnas y placas cromatográficas, en la purificación de compuestos y en el "screening" de los extractos vegetales. La ausencia de la absorción en el U.V. nos informa de la presencia de lípidos saturados y alcanos (fracciones liposolubles), aminoácidos alifáticos, ácidos orgánicos y azúcares (fracciones acuosolubles).

Para obtener una útil información del espectro ultravioleta debemos medir cuidadosamente la longitud de onda del máximo de absorción y la intensidad de esta absorción.

El espectrofotómetro permite detectar la cantidad de luz no absorbida, o sea, transmitida, comparando la luz incidente con la transmitida. Generalmente se utiliza una solución muy diluida del producto natural, cotejándola contra un blanco (solvente puro). Para sustancias incoloras, las mediciones se efectúan en el rango de 200 a 400 nm. y para compuestos coloreados, entre 200 y 700 nm. Cuando las sustancias son sólidos cristalinos y se les conoce su peso molecular las intensidades de la longitud de onda máxima normalmente se registran en términos de $\log e$, donde $e = a/cl$. a : es la absorbancia; c : concentración g mol/litro; l : longitud de la celda, generalmente 1 cm.

B. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La espectroscopía de absorción infrarroja (IR), trata de la medición de la cantidad de radiación absorbida y excitación a un nivel

energético superior por las moléculas, dentro de la región infrarroja del espectro electromagnético. Específicamente, es la radiación con longitudes de onda entre 2.5 a 15 μm . y frecuencias entre 4000 y 667 cm^{-1} (Fig. 25-2).

Cuando la luz infrarroja pasa a través de una muestra, unas frecuencias se absorben y otras son transmitidas. Cuando se produce absorción de energía aumenta la amplitud de la vibración; al regresar del estado excitado al estado normal la energía absorbida se libera en forma de calor. Cada banda de absorción o pico en el espectro corresponde a la excitación del modo de vibración de átomos diferentes, bandas cuyas posiciones informan acerca de la estructura molecular. El gráfico del porcentaje de absorbancia o del porcentaje de transmitancia contra la frecuencia, es el *espectro infrarrojo*.

Una molécula puede compararse a un modelo, donde los átomos están representados por esferas de diferentes masas y los enlaces químicos por resortes de longitudes variables. Existen varios tipos de vibraciones moleculares, siendo las más conspicuas (Fig. 25-6): de *estiramiento* ("Stretching"), donde la distancia entre dos átomos aumenta y disminuye permanenciando los átomos en el mismo eje del enlace; y vibración de *deformación* ("bending"), en la cual la posición de los átomos varía en relación al eje del enlace original. Una molécula no lineal que contiene n átomos poseen $3n - 6$ maneras vibracionales fundamentales posibles, responsables de la absorción infrarroja. La frecuencia vibracional y por consiguiente la frecuencia de la radiación absorbida son determinadas por la rigidez del enlace y las masas de los átomos envueltos en la vibración; dicho de otra manera, mientras más fuerte es el enlace y más livianos los átomos, la frecuencia vibracional es mayor. Como los movimientos de deformación son más difíciles que los de estiramiento, los primeros absorben a frecuencias más bajas. Para que una vibración dada produzca absorción de energía infrarroja debe causar variación en el momento dipolar de la molécula; las moléculas con ciertos elementos de simetría muestran espectros más simples.

La región en el espectro IR por encima de

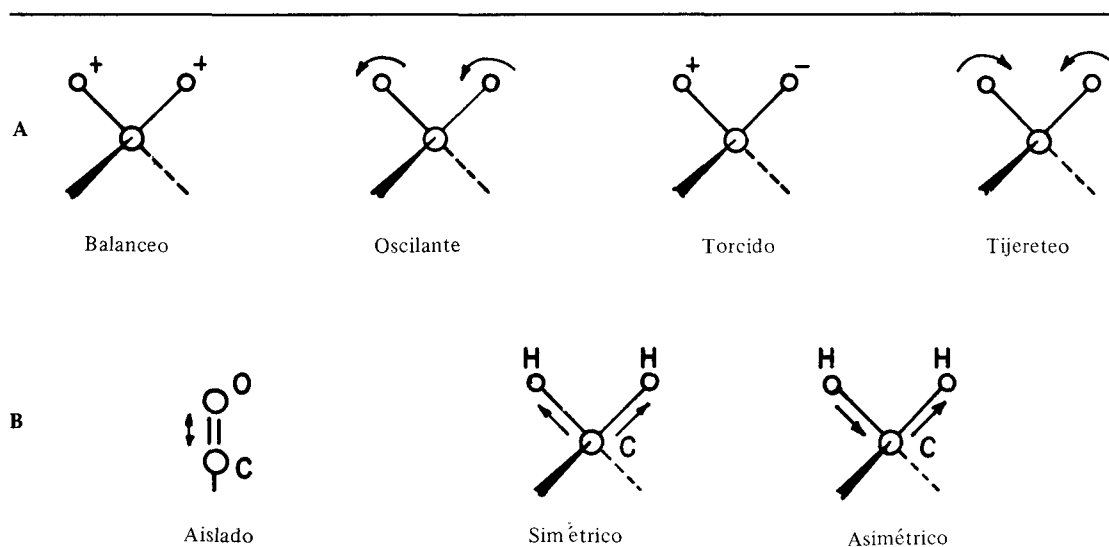


Fig. 25-6. A) Vibraciones de "bending" o deformación: (+), denota movimiento fuera del plano del papel; (-), indica movimiento partiendo del mismo plano. B) Vibraciones moleculares de "estiramiento".

los 1200 cm^{-1} muestra bandas espectrales o picos que se deben a las vibraciones de enlaces individuales o de grupos funcionales en la molécula.

El espectro por sí mismo no proporciona más información que la naturaleza de los grupos funcionales; por consiguiente, si el espectro no contiene la absorción típica de alguno de ellos, la molécula no los contendrá. Por ejemplo, si un espectro no presenta absorción alguna entre $5,4$ a $6,3\text{ }\mu\text{m}$ (1850 a 1757 cm^{-1}) indica que la sustancia no posee grupos carbonilos.

La región que va de 7 a $11\text{ }\mu\text{m}$ (1430 a 910 cm^{-1}), contiene muchas absorciones causadas por vibraciones de deformación y de estiramiento C—C, C—O y C—N. En una molécula hay más vibraciones de *bending*. Esta región del espectro es compleja y rica en bandas de absorción y se denomina la *región dactilar*.

La Tabla 25-4 nos muestra las bandas ca-

racterísticas, de absorción de grupos funcionales de moléculas orgánicas.

El espectro IR de la benzamida, Fig. 25-7, nos sirve de ejemplo para observar bandas características.

Un espectrofotómetro infrarrojo utiliza básicamente los mismos principios ópticos que los empleados en los espectrofómetros de luz visible y ultravioleta. Sus componentes mecánicos y eléctricos están diseñados para transformar las variaciones de energía producidas por la absorción de la muestra. El rayo de referencia tiene la misma intensidad que el rayo incidente lo cual permite conocer la intensidad de la radiación que entra en el tubo de la muestra; la diferencia entre los rayos de referencia y transmitido, nos señala la cantidad de radiación absorbida.

Los espectros infrarrojos pueden ser utilizados para líquidos puros, sólidos, soluciones y gases. La preparación de la muestra líquida se efectúa colocando una película del líquido

TABLA 25-4

BANDAS TÍPICAS DE ABSORCIÓN EN EL I. R.

GRUPO FUNCIONAL	ESTIRAMIENTOS POSICIÓN DE LA BANDA		INTENSIDAD DE LA BANDA
	ν (cm ⁻¹)	(λ)	
OH (no asociado)	3,700-3,500	2,70- 2,86	variable
OH (asociado)	3,400-3,200	2.94- 3.12	ancha
N—H (no asociado)	3,500-3,300	2.86- 3.03	M.
C = C—H (vinílico)	3,040-3,010	3.29- 3.32	M.
C—H (saturado)	2,980-2,840	3.35- 3.52	M.
C—H (alquilo)	3,300-	3.03-	F.
—S—H (tiol)	2,600-2,550	3.85- 3.92	M.
C $\equiv$ C (alquilos)	2,200-2,100	4.42- 4.62	variable
—C $\equiv$ N (nitrilos)	2,260-2,210	4.43- 4.53	F.
—CO—Cl (cloruro de acilo)	1,815-1,770	5.51- 5.65	F.
—CO—OR (éster, ácido saturado)	1,750-1,735	5.72- 5.77	F.
—C = C—CO—OR (éster, ácido α , β , insaturado)	1,715-1,680	5.83- 5.95	F.
—COOH (ácido carboxílico)	1,725-1,700	5.80- 5.88	F.
—CHO (aldehído)	1,740-1,720	5.75- 5.82	F.
—C = C—CHO (aldehído α , β insaturado)	1,715-1,680	5.95- 5.83	F.
—C = O (cetona)	1,725-1,705	5.80- 5.86	F.
C = C—CO— (cetona α , β insaturada aromática)	1,700-1,660	5.88- 6.03	F.
—CO—N $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ (amida)	1,690-1,630	5.92- 6.14	M.
$\begin{smallmatrix} \diagup & & \diagdown \\ & C = C & \\ \diagdown & & \diagup \end{smallmatrix}$ (olefina)	1,680-1,620	5.97- 6.17	M.
—NO ₂ (nitro)	1,600-1,500	6.25- 6.66	
	1,420-1,340	7.05- 7.45	
(anillo aromático)	1,600-1,450	6.25- 6.90	
	(varias bandas)		
—C—H (flexión enlace saturado)	1,475-1,350	6.80- 7.40	M.
—C—O— (éteres, ésteres, alcoholes)	1,410-1,060	7.09- 9.43	M.
$\begin{smallmatrix} \diagup & & \diagdown \\ & C = C & \\ \diagdown & & \diagup \end{smallmatrix}$ (trans-olefina)	990- 950	10.10-10.37	p.
$\begin{smallmatrix} \diagup & & \diagdown \\ & C = C & \\ \diagdown & & \diagup \end{smallmatrix}$ (cis-olefina)	730- 675	13.70-14.80	F.

La Tabla 25-5 informa de las frecuencias que son típicas para productos naturales conocidos.

TABLA 25-5

FRECUENCIAS TÍPICAS DE I. R. DE PRODUCTOS NATURALES

CLASE DE SUSTANCIA	POSICIONES DE LA BANDA (aprox.) Se omite la "región dactilar"
ALCANOS	2940 (F), 2860 (M), 1455 (F), 1380 (M)
ALQUENOS	3050 (D-M), 1850 (D), 1650 (D-M), 1410 (D)
AROMATICOS	3050 (D-M), 2100-1700 (D), 1600, 1580, 1500 (D-M)
ALCOHOLES Y FENOLES	3610 (D-M), 3600-2400 (ancha), 1410 (M)
ALDEHIDOS Y CETONAS	2750 (D), 2680 (D), 1820-1650 (F), 1420 (D-M)
ACIDOS CARBOXILICOS	3520 (D), 3400-2500 (M-ancha), 1760 (F), 1710 (F)
ACETILENOS	3310 (M), 2225 (D), 2150 (D-M), 1300 (D)
AMINAS	3500 (M), 3400 (M), 3400-3100 (variable), 1610 (M)
ESTERES Y LACTONAS	1820-1680 (F)
CIANUROS	2225 (D-F)
ISOCIANATOS	2270 (FF)

entre dos ventanas transparentes, generalmente de cloruro de sodio. Si la muestra es sólida se hace una dispersión o pastilla con bromuro de potasio: aproximadamente de 1 a 2 mgs. de la sustancia se mezclan con 50 a 100 mgs. de KBr; la mezcla debe ser suficientemente vigorosa para reducir el tamaño de la partícula por debajo de aquel que hará la difracción de la luz. A la mezcla de sólidos se le agregan dos gotas de un líquido no volátil que presenta bocas bandas de absorción, comúnmente el Nujol (mezcla de hidrocarburos saturados de cadena larga) y se forma una pasta clara que se coloca entre los cristales de cloruro de sodio, en una celda desmontable.

Para lograr espectros de soluciones líquidas es menester utilizar por lo menos dos

disolventes elegidos adecuadamente de manera que las zonas transparente de uno se correspondan con la de absorción del otro; los compuestos más transparentes en IR son los de moléculas no polares con átomos pesados, siendo el CS₂ y el CCl₄ los más utilizados; para sustancias polares insolubles en éstos, suelen utilizarse otros disolventes también polares tal como el cloroformo.

Cuando se va a correr un espectro, se marca la línea base en el papel inscriptor calibración que se logra utilizando uno de los picos de absorción de poliestireno; p. ej.: el de 6,238 u (1603 cm⁻¹).

El hecho de que muchos grupos funcionales pueden identificarse por sus frecuencias de vibración característica, hace que el espectro

IR sea el más simple y adecuado medio para asignar un compuesto a su categoría o grupo de pertenencia.

USOS:

La espectroscopía infrarroja es útil en la identificación química de la estructura de compuestos desconocidos, en la detección de enlaces de hidrógeno, en la determinación de la configuración y distancias de enlaces y ángulos. En investigación fitoquímica se puede seguir rápidamente el desarrollo de muchas reacciones de un fraccionamiento cromatográfico analizando los espectros de las fracciones. Asimismo, establece concluyentemente la identidad de dos sustancias que presentan espectros idénticos cuando se determinan en el mismo medio.

C. RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Como su nombre lo indica, a la RMN le concierne los momentos magnéticos de ciertos núcleos atómicos, especialmente el del átomo de hidrógeno (protón). El estudio de una molécula orgánica mediante la espectroscopía de RMN, nos permite registrar las diferencias en las propiedades magnéticas de varios núcleos presentes y deducir cuáles son sus posiciones dentro de la molécula, cuántas clases diferentes de entornos protónicos hay ($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$,

$-\text{CHOH}$, $-\text{NH}_2$, etc.) y cuántos átomos de hidrógeno están presentes en cada uno de estos entornos.

Los núcleos que exhiben el fenómeno de RMN son aquellos para los cuales el número de spin cuántico, I , es mayor que cero; o sea, que el número cuántico de spin está asociado con el número atómico del núcleo y también con el número de masa. El ^1H (protón) tiene una $I = 1/2$. El ^{12}C y ^{16}O tienen $I=0$ y por consiguiente, no son magnéticos. Otros núcleos magnéticos importantes son: ^{13}C , ^{19}S y ^{31}P .

Movimiento Precesional:

El protón se comporta como una pequeña barra magnética con spin mecánico y carga eléctrica, y por ello cuando responde a la influencia de un campo magnético externo tiende a alinearse por sí mismo en ese campo, tal como lo hace una aguja magnética con el campo magnético terrestre. (Fig. 25-8).

A medida que el protón se comporta como un magneto con spin, no solamente puede alinearse, sino también oponerse al campo magnético externo, moviéndose de una manera característica bajo tal influencia. El protón precesa alrededor del eje de un campo magnético externo que se le aplique, haciéndolo en diversas orientaciones.

El número posible de las orientaciones que un núcleo magnético puede tomar con respecto

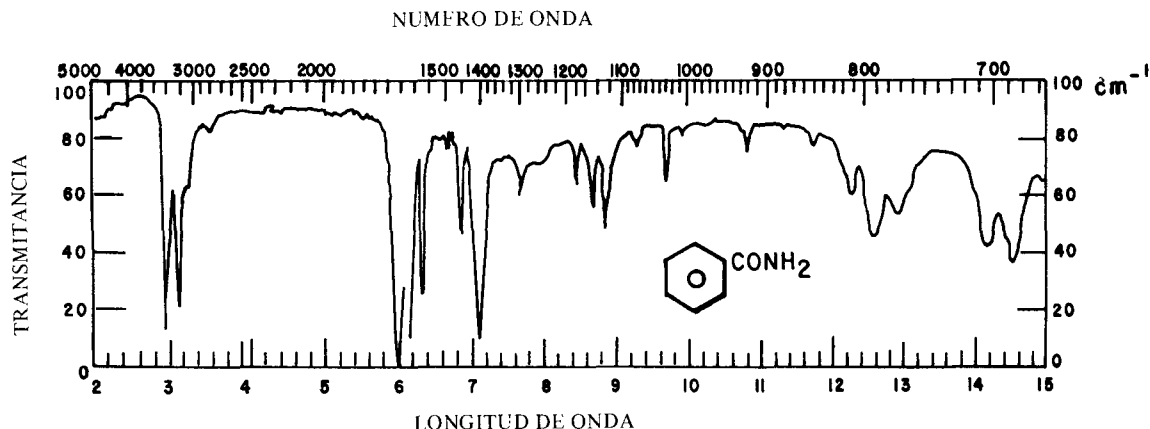


Fig. 25-7. Espectro IR de la benzamida: 3,450 (N-H); 3,040 ($-\text{C}-\text{H}$); 1,670 ($-\text{C}-\text{C}-\text{CO}$); 1,650 y 1,615 ($-\text{CO}-\text{N}$); 1,600 y 1,450 (anillo aromático).

a un campo, está dado por la fórmula $2I+1$, de manera que los núcleos con $\text{spin} = \frac{1}{2}$ (^1H , ^{13}C) sólo le son permitidas dos orientaciones con respecto a un campo magnético externo: *alineado* o *paralelo* con el campo (estado estable de más baja energía) u *opuesto* o *antiparalelo* al campo (estado de mayor energía) (Fig. 25-9).

El deuterio y el ^{14}N tienen $I=1$ y por lo tanto pueden tomar 3 orientaciones.

Frecuencia Precesional:

La frecuencia de spin de los núcleos no cambia, pero la velocidad de la precesión sí lo hace, siendo la frecuencia precesional directamente proporcional a la fuerza del campo externo aplicado. Un protón expuesto a una

fuerza magnética externa de 14.000 gaus precesa alrededor de los 60 millones de veces por segundo, frecuencia equivalente a 60 MHz.

Transiciones energéticas:

Cuando un protón precesa a esta frecuencia de 60 MHz es capaz de tomar una de las dos orientaciones con respecto al eje del campo externo; cuando precesa en la orientación alineada o paralela puede absorber energía y pasarla a la orientación opuesta o antiparalela; asimismo, puede perder esta energía extra y regresarla a la posición alineada. Si se irradia el núcleo precesante con un rayo de radiofrecuencia correcta puede absorber tal energía y moverse a un nivel energético superior. De tal manera, pues, que el protón precesante absorbe

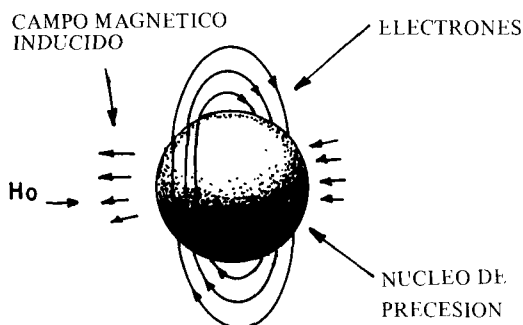


Fig. 25-8. Los electrones circulantes inducen un campo magnético que se opone a H_0 .

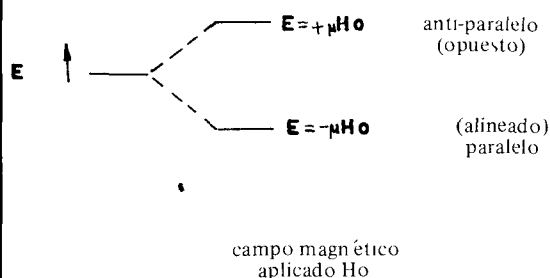


Fig. 25-9. Orientaciones del núcleo con respecto al campo.

sólo energía de una fuente de radiofrecuencia si la frecuencia precesante es la misma que la del rayo aplicado; entonces se dice que el núcleo y el rayo de radiofrecuencia están en *resonancia*.

Desplazamiento químico:

La frecuencia precesional de todos los protones en el mismo campo externo aplicado no es la misma y el valor preciso para cualquier protón depende de varios factores. Esto fue observado por Packard en 1951, quien fue capaz de detectar tres valores diferentes para las frecuencias precesionales de los protones en

el etanol y se convenció que éstos se corresponden con sus 3 diferentes entornos químicos (CH_3 , CH_2 y CH). Como el desplazamiento de frecuencia depende del entorno químico, se originó el término *desplazamiento químico*. Por ejemplo, en el tolueno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_3$) los protones tienen dos entornos químicos diferentes y aparentes y aparecen dos señales en el espectro, correspondientes a las dos frecuencias precesionales diferentes; entonces decimos que los 2 grupos de protones (metílicos y del anillo) tienen diferente desplazamiento químico en el espectro.

Es difícil medir la frecuencia precesional en unidades de frecuencia, recurriéndose enton-

ces a las diferencias en frecuencia con respecto a un patrón referencial que es el TMS, tetrametilsilano. Si $(\text{CH}_3)_4$. El TMS se ha escogido debido a que produce una señal intensa y aguda, aún a bajas concentraciones, ya que tiene 12 protones en posiciones magnéticas equivalentes y absorbe a campos más altos que casi todos los protones orgánicos. El TMS es químicamente inerte y tiene un bajo punto de ebullición por lo cual se le puede remover fácilmente de una muestra; también es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos y puede ser añadido a la muestra (más o menos en un 1%) como un standard interno.

SISTEMAS DE MEDICION:

Las posiciones del desplazamiento químico frecuentemente se expresan en *unidades delta* (δ) las cuales se definen como las diferencias en partes por millón (ppm) a partir de la señal del TMS. La unidad delta es una proporcionalidad y por consiguiente son números adi-

ferentes hidrógenos en la molécula, utilizando las correlaciones deducidas de un extenso número de datos experimentales con las cuales se han elaborado gráficos que contienen clasificaciones protónicas aproximadas; así se dilucida una clasificación preliminar de las bandas en los espectros. (Fig. 25-10).

La Tabla 25-6 informa los desplazamientos químicos para diferentes tipos de protones.

ACOPLAMIENTO SPIN-SPIN:

Las absorciones de resonancias protónicas frecuentemente aparecen con varios picos (multipletes), multiplicidad que procede de una interacción magnética entre los distintos tipos de protones en la molécula. El campo al cual está sometido un protón que experimenta una transición, posee una pequeña componente que procede de los campos magnéticos de los núcleos vecinos; las magnitudes y signos de tales componentes dependen del momento magnético del núcleo, de la orientación de su spin y de la relación estructural y estereoquímica de los núcleos que interaccionan. En las mo-

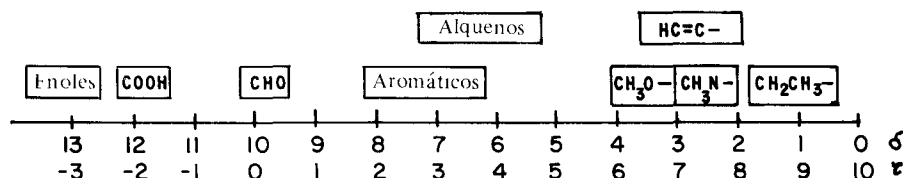


Fig. 25-10. Posiciones aproximadas de protones de moléculas orgánicas, en el espectro de RMN.

dimensionales, independientes de la fuerza del campo.

Si utilizamos unidades delta, los valores de desplazamiento químico aumentan en el espectro de derecha a izquierda, mientras que la fuerza del campo y la terminología de desplazamiento a campo alto, implican valores crecientes de izquierda a derecha. Entonces, para resolver esta dificultad se ha sugerido la *unidad TAU* (τ) que es igual a $(10 - \delta)$. Se le ha asignado a la señal del TMS el valor de 10 τ , por definición.

Cuando se va a predecir un espectro de RMN de una sustancia orgánica se buscan las posiciones de desplazamiento químico para di-

léculas orgánicas complejas un protón dado puede acoplarse a varios protones vecinos y la multiplicidad que se observa en la señal se relaciona con el número de protones de los grupos vecinos. Este fenómeno se denomina *acoplamiento spin-spin* o *desdoblamiento spin-spin*.

Protones que tienen diferentes entornos químicos y magnéticos entran en resonancia a diferentes posiciones en el espectro; ellos no originan picos simples (*Singletes*) sino *dobletes* y *multipletes*. La separación entre los picos de cada doblete se ha denominado *constante de acoplamiento* (J) y es proporcional a la eficiencia del acoplamiento.

TABLA 25-6
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS

Tipo de Protón	(p.p.m.) δ	τ	Tipo de Protón	(p.p.m.) δ	τ
R — CH ₃	0.9	9.1	RCHO	9.7	0.8
R — CH ₂ — R	1.3	8.7	CH ₃ CN	2.00	8.0
R ₃ CH	1.5	8.5	CH ₃	2.34	7.66
RCH ₂ Cl	3.7	6.3	RCOCH ₃	2.1	7.9
RCH ₂ OR'	3.7	6.3	R ₂ C = CR (CH ₃)	1.8	8.2
CH ₃ OR	3.4	6.6	RCOOH	11.0-12	— 1a —2
RCH ₂ OCR $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$	4.1	5.9	ROH variables	(5.2-3	(4.8-7)
R — CH = C $\begin{array}{l} \nearrow \text{R} \\ \searrow \text{R} \end{array}$	5.0-5.5	5.4-5	RNH ₂	1.5	8.5
R ₂ C = CH ₂	4.5-5.0	5.5-5	C ₆ H ₅ —NH ₂	3.4	6.6
R — C = CH	2.4 7.27	7.6 2.83	CH ₃ N	2.1-3	7.9-7.0

Una explicación simple por la cual la señal de un protón dado, digamos *A*, se desdobra, es que la posición resonante de él depende de su total entorno magnético; parte de ello es el protón cercano *B*, el cual por sí mismo es magnético y puede tener su núcleo alineado y opuesto al protón *A*; por consiguiente, el protón *B* puede aumentar o disminuir el campo magnético neto experimentado por *A*, y en efecto, lo hace. Estas dos orientaciones de spin de *B* crean dos campos magnéticos diferentes alrededor del protón *A*, y por consiguiente éste entra en resonancia no una vez, sino dos veces, produciendo un doblete. Similarmente el protón *A* es un magneto teniendo dos orientaciones de spin con respecto a *B*; *A* crea dos campos magnéticos alrededor de *B* y éste entra en resonancia dos veces en el espectro RMN. Esta influencia mutua entre protones *A* y *B* no se transmite a través del es-

pacio sino por vía de electrones en los enlaces intervinientes. El spin nuclear de *A* se acopla con el spin electrónico de C-H_A el cual a su vez se acopla con los electrones de enlace C-C y luego con los electrones de enlace de C-H_B. Este acoplamiento eventualmente es transmitido al spin del núcleo H_A. La interacción del acoplamiento electrónico opera fuertemente a través de uno o dos enlaces y menos fuerte a través de tres enlaces.

En la figura 25-11 el protón *A* puede "ver" al protón *B* alineado (paralelo ↑) u opuesto (antiparalelo ↓); estas dos orientaciones de spin se corresponden a dos campos magnéticos diferentes; por consiguiente el protón *A* entra en resonancia dos veces.

En el espectro del ácido trans-cinámico (Fig. 25-12) los protones aromáticos (5) dan un pico bastante alto a 7.4 mientras que el protón carboxílico, lo hace a 13 d. El protón

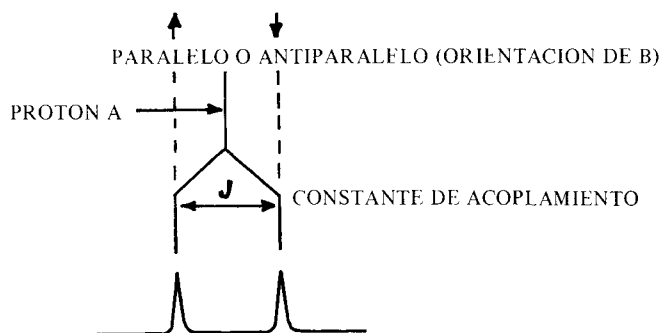


Fig. 25-11. Acoplamiento de spin entre un protón A y un protón vecino B. El protón A se descompone en un doblete.

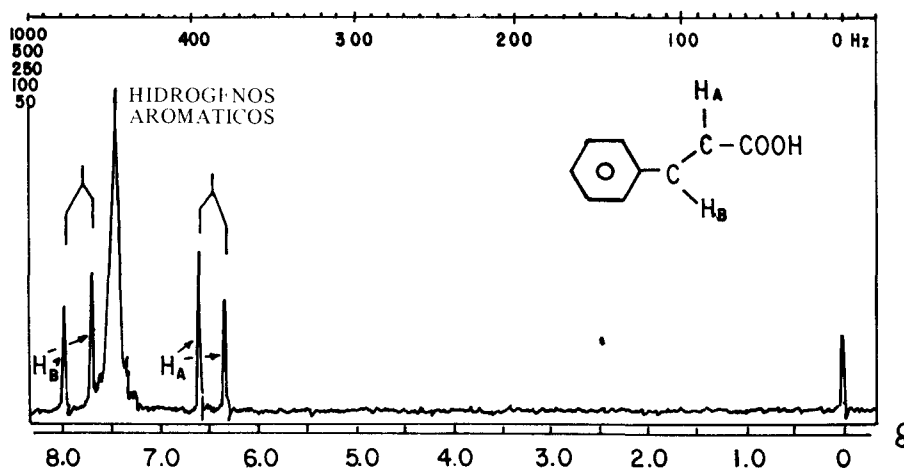


Fig. 25-12. Espectro RMN del ácido trans-cinámico (CDCl_3).

H_A aparece como dos líneas en el espectro (6.5 d) y el protón H_B aparece también como un doblete (7.8 d); decimos que cada señal se ha desdoblado. Tanto H_A como H_B tienen un solo protón vecino. La simple regla en este caso para encontrar la multiplicidad de una señal de un grupo de protones se hace contando el número de protones vecinos (n) y se le añade 1; esta es la "regla de $n+1$ ".

Los protones A y B del ácido transcinámico originan un característico par de dobletes por dos protones sufriendo un acoplamiento de spin. Ya que la probabilidad de las dos orientaciones de spin de A y B es igual en ambas moléculas a través de la muestra, las dos líneas en cada doblete son de igual intensidad.

En el espectro del 1, 1, 2-tricloroetano se observa un triplete (Fig. 25-13). Cuando el protón A "vé" a los dos protones vecinos B y B', hay tres posibles combinaciones de spin: 1) el spin nuclear de B y B' pueden estar ambos paralelos a A ($\uparrow\uparrow$); ambos pueden estar antiparalelos a A ($\downarrow\downarrow$); uno puede estar paralelo y el otro antiparalelo y esto puede originar dos formas: B paralelo con B' antiparalelo ($\uparrow\downarrow$); o B antiparalelo con B' paralelo ($\downarrow\uparrow$). Entonces, se presentan tres situaciones energéticas diferentes y por consiguiente el protón A origina un triplete. La probabilidad de los primeros dos estados energéticos es la misma, pero como el tercer estado puede originarse de dos maneras diferentes, entonces su

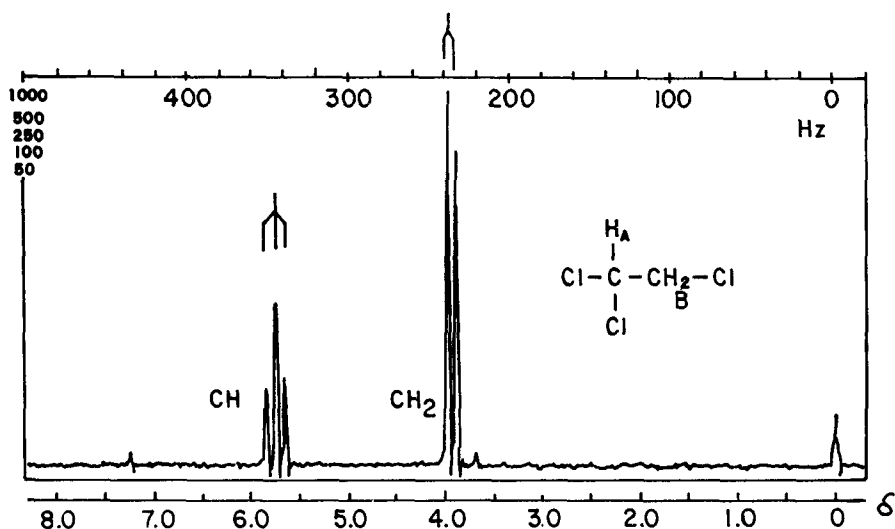


Fig. 25-13. Espectro de RMN del 1, 1, 2-tricloroetano (CCl₄)

señal tiene doble intensidad que la de los primeros y podemos ver en el espectro las líneas de intensidades relativas del triplete.

TECNICA OPERATIVA:

La sustancia (líquido puro o solución) se coloca en un tubo de vidrio de unos 5 mm. de diámetro en el interior de una cánula situada entre los polos de un imán. Esta cánula va conectada a un generador de radiofrecuencias que envía a la muestra una radiación de radiofrecuencia constante y de esta manera detectan las señales de absorción producidas. Mediante bobinas se hace variar en forma lineal el campo aplicado, en un intervalo breve que abarca las resonancias de los núcleos examinados; de esta manera se obtiene un registro completo del espectro. Por razones de orden técnico resulta más conveniente mantener la fuente de radiofrecuencia estable a 60 MHz y variar el campo para incrementar o decrecer las frecuencias precesionales de todos los núcleos hasta que alcancen los 60 MHz y entren en resonancia con la fuente de radiofrecuencia.

Cuando el espectro se registra en sentido de campo creciente, los núcleos menos protegidos por los electrones son los que primero entran en resonancia. Puesto que la frecuencia de resonancia es proporcional a la intensidad del campo, el espectro puede expresarse en ci-

clos/segundos (c/s). A medida que cada protón entre en resonancia, la señal del detector produce un pico sobre el papel; por consiguiente, el espectro consiste en una serie de picos graficados sobre una abscisa que se corresponden con variaciones en la fuerza del campo o la frecuencia. La sustancia referencial (TMS) se añade directamente a la muestra objeto de estudio; se mide la separación de cada línea del espectro de la muestra con respecto a la línea de referencia. Las separaciones obtenidas se expresan en ciclos por segundo y son proporcionales a la intensidad del campo aplicado. Es necesario convertir los valores de c/s, en unidades adimensionales e independientes del campo, dividiendo la intensidad del campo usado por la frecuencia de resonancia aproximada del protón; se expresan generalmente en partes por millón (ppm).

Los solventes tienen que ser inertes y sin protones, limitándose a usar tetracloruro de carbono deuterado, óxido de deuterio, etc. Compuestos polares son a menudo poco solubles o insolubles en los solventes comunes y tienen que ser convertidos a los éteres trimetilsilil para efectuar las mediciones.

USOS:

La RMN tiene muchas aplicaciones, tales como: determinación de la estructura, confi-

guración y conformación de compuestos desconocidos; para medir la electronegatividad; en análisis cuantitativo; en la detección de enlaces de hidrógeno y electronegatividad de las moléculas, etc.

D. ESPECTROMETRIA DE MASAS (EM)

La espectrometría de masas informa acerca del peso molecular exacto del compuesto y su fórmula empírica y estructural de acuerdo al patrón de ruptura.

El espectrómetro de masas produce iones a partir de moléculas, los separa según la relación masa/carga (m/e) y mide las abundancias relativas de cada ión.

La sustancia (o sus éteres) estando en forma de vapor en la cámara de ionización, es bombardeada con un haz electrónico que la ioniza, formándose iones positivos. Estos iones pasan entre los polos de un electroimán produciéndose una desviación magnética; los iones homogéneos con respecto a la relación m/e convergerán a un mismo foco; esto es, el campo magnético separa las especies de acuerdo a su relación masa/carga, ya que los cationes cuya proporción es mayor se despla-

rrespondiente a este ión molecular, se denomina el *Pico Padre* (P), fácilmente identificable en el espectro por tener el número de masa más alto.

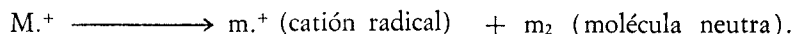
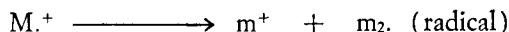
Cuando la energía electrónica es del orden de los 70 eV, experimentalmente, la mayor parte de las moléculas se fragmentan en diversas maneras, originando iones con distintas abundancias. Así se obtiene un *espectro de fragmentación molecular*.

Los esquemas de fragmentación se describen mediante estos espectros, refiriendo las intensidades de los distintos haces iónicos en porcentajes con respecto a la intensidad del *pico base* (el más abundante del espectro).

La velocidad de producción y por tanto la intensidad de cualquier fragmento iónico, se correlaciona con la estabilidad de dicho ión y con la naturaleza del grupo saliente, sea radical o molécula. Reagrupamiento de iones se forman a partir del ión molecular, por la redistribución de átomos o grupos de átomos en el momento de la descomposición de aquel.

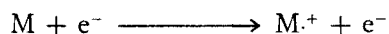
El espectro de masas es un gráfico de la abundancia relativa de las cargas positivas contra su relación de masa/carga. Las intensidades de los Picos se expresan como porcentajes del Pico Base (Fig. 25-14).

Ya que cada molécula experimenta por sí



zan con mayor lentitud y sufren la influencia magnética con mayor intensidad.

Como vemos, la espectrometría está muy relacionada con las reacciones químicas. La energía del haz-electrónico (*potencial de ionización*) causa la ionización de una determinada molécula y se obtiene un tipo de ión en el espectro denominado el *ión molecular*.



Este ión molecular ($M.^+$) esencialmente aparece a un número de masa correspondiente al peso molecular de la muestra; el pico co-

misma el proceso de ionización, separación, detección y registro, la región del ión molecular presenta pequeños picos, con mayor masa que el pico padre, designados por $p+1$ y $p+2$ y que se refieren a las especies que contienen uno o dos isótopos más pesados que los picos de isótopos, relacionados al pico padre, cuya intensidad se tipifica como del 100%. Estas tablas nos informan que para el ^{12}C , la abundancia del ^{13}C es del orden del 1.08%; esto quiere decir, que para una sustancia que posea un solo átomo de carbono, el 1.08% de todas las moléculas contendrán un átomo ^{13}C y estas moléculas, producirán un pico $P+1$ con una

intensidad igual al 1.08% de la intensidad del Pico Padre. De aquí podemos deducir que estas tablas son útiles en la determinación de la fórmula de un compuesto dado.

La figura 25-14 es un diagrama del espectro de masas del tolueno, elaborada con los resultados suministrados por el espectrómetro, tabulados en la Tabla 25-7.

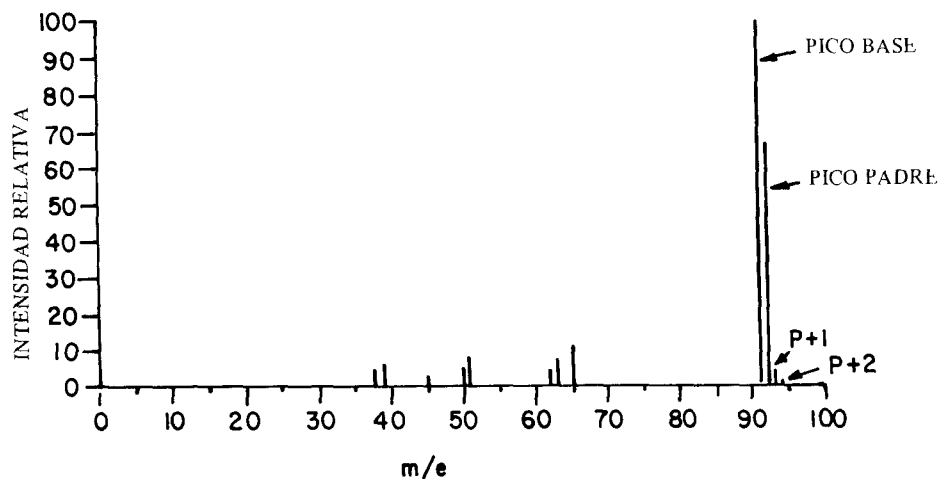


Fig. 25-14. Esquema del Espectro de Masa del Tolueno

TABLA 25-7

FORMA TABULAR DEL E.M. DEL TOLUENO

m/e	% del Pico Base	Abundancia Isotópica	
		m/e	% de Pico
38	4.4	92 (P)	100
39	5.3	93 (P + 1)	7.37
45	3.9	94 (P + 2)	0.29
50	6.3		
51	9.1		
62	4.1		
63	8.6		
65	11		
91	100 (Pico Base)		
92	68 (Pico Padre)		
93	5.3 (P + 1)		
94	0.21 (P + 2)		

V. CONFIRMACION DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR

Con toda la información acumulada, la estructura molecular propuesta para la nueva sustancia aislada se chequea con los datos referenciales que se conozcan sobre una sustancia idéntica o afín, que haya sido estudiada y descrita previamente. Preferiblemente, se comparan los datos estructurales contra un patrón o material auténtico obtenido de una casa suplidora de reconocida confianza o de algún investigador que haya aislado la misma sustancia previamente.

Cuando el compuesto no ha sido reportado previamente en la literatura científica, es imprescindible realizar la confirmación de estructura mediante la formación de derivados, la degradación química y la síntesis de dicho compuesto.

VI. ELABORACION DE UN MEDICAMENTO

Una vez caracterizada la nueva sustancia, y si ha mostrado poseer actividad farmacológica en las pruebas del "screening" farmacológico, lo deseable es llevarlo a una forma farmacéutica adecuada para ser incluida en el arsenal quimioterapéutico. Esto es bastante complejo e implica una nueva cadena de investigaciones de carácter fisiológico, patológico, de toxicidad, farmacodinámico, de tecnología farmacéutica y de ensayos clínicos, amén de otros estudios conexos de tipo gerencial y de mercadeo. Recogido este cúmulo de información científica, tecnológica y administrativa, se procura obtener la aprobación oficial del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social para lanzar un nuevo medicamento al servicio de la humanidad.

CAPITULO 26

EXTRACCION,
ANALISIS
Y
CARACTERIZACION
DE
CARBOHIDRATOS
Y
ACIDOS
ORGANICOS

I. AISLAMIENTO DE AZUCARES

La extracción de azúcares se realiza mediante el tratamiento del tejido fresco con etanol o metanol, seguido de concentración, centrifugación y cromatografía. Para el caso de polisacáridos y de azúcares glicosídicos, se requiere de una previa hidrólisis ácida, con H_2SO_4 N o con HCl M. Luego se elimina la acidez, en el primer caso, con sol. de carbonato de bario, y para el segundo, removiendo el clorhídrico al vacío manteniendo la temperatura por debajo de los 40°C , utilizando resinas de intercambio iónico. Las agliconas pueden separarse con éter o acetato de etilo.

II. AZUCARES REDUCTORES

1. CARACTERIZACION:

Las *osas*, tienen casi siempre un sabor dulce; son muy solubles en agua y poco en etanol. Cristalizan difícilmente y sólo cuando puras. En solución, ostentan poder rotatorio. Las aldosas no decoloran al reactivo de Schiff, pero las *osas* son grupos aldehído o ceto libres, son reductoras de las sales metálicas en medio alcalino (reacción de Fehling). El reactivo de Molish (α -naftol en sulfúrico concentrado) produce coloración violeta con la mayoría de *osas* y *ósidos*.

La reacción de Selivanoff (Resorcinol + HCl) es bastante específica para las cetosas: coloración rosada.

El floroglucinol clorhídrico produce una coloración violeta con las pentosas y los ácidos urónicos.

El ácido clorhídrico y el orcinol (Bertrand) dan con las pentosas, coloraciones rosas violetas, extraíbles con alcohol amílico.

Los 2 desoxi-azúcares presentan la reacción de Keller-Kiliani: a la *osa* disuelta en ácido acético conteniendo trazas de sal férrica, se le hace llegar ácido sulfúrico concentrado a la parte inferior del tubo; se obtiene una coloración azul intenso en la superficie de separación. Dan también la reacción de Pesez: coloración rosada con una solución acética de xantidrol.

La determinación del R_f en cromatografía sobre papel es muy interesante para la caracterización de las *osas*. Las propiedades reductoras son utilizadas para la revelación (nitrato de plata amoniacal, soluciones alcohólicas de ácidos clorhídrico o fosfórico con una amina o un fenol).

Se utiliza también la formación de derivados de adición: hidrazonas y osazonas, en las cuales la forma cristalina, el punto de fusión y las solubilidades son características.

Se puede también preparar derivados de oxidación: los oxidantes moderados solo reaccionan con el grupo aldehídico y dan los ácidos aldónicos. Los oxidantes enérgicos (ácido nítrico) transforman en ácido las dos extremi-

dades de las cadena: así, la glucosa da ácido sacárico, y la galactosa ácido místico, con propiedades características.

La acción de enzimas (levadura de cerveza) ayuda a la identificación: la glucosa, fructosa y manosa son fermentables; la galactosa lo es difícilmente y las pentosas no lo son.

2. CROMATOGRAFIA DE PAPEL:

Extractos de azúcares pueden correrse en la dimensión descendente con diferentes solventes, de acuerdo al Cap. 24. Se prepara una mezcla standard que contenga glucosa, arabinosa, xilosa y ramnosa (0,5% por peso de c/u.) preparada en isopropanol al 40% para prevenir la contaminación bacterial. De 3 a 5 microlitros de esta solución deben aplicarse al papel. Los extractos vegetales deben sembrarse a diferentes concentraciones (1, 2 y 3 aplicaciones) si la cantidad de azúcar presente es desconocida. Buenas separaciones de los

azúcares comunes se logra en unas 18 a 24 horas, aunque para mejores resultados se permite que el solvente corra fuera del papel.

Las tiras de papel secas se sumergen en ptalato de anilina hidrogenada preparada en éter-butanol, y redeseada, donde se calientan a 105° C por 5 minutos para desarrollar colores característicos. Ver Tabla 26-1. Se observa la fluorescencia de las manchas de azúcares al UV.

Si se quiere que el análisis sea cuantitativo, las manchas obtenidas se recortan y se eluyen con 3 ml. de metanol conteniendo cloruro estannoso al 1%. Se mide la absorbancia en un espectrofotómetro, en el espectro visible (para la glucosa a 397 nm) tomándose el promedio de 3 lecturas.

Para calcular la concentración de cada azúcar en el extracto original se corren soluciones patrones que contengan diferentes cantidades de azúcares auténticos, en idénticas condiciones.

TABLA 26-1

CROMATOGRAFIA DE PAPEL DE ALGUNOS AZUCARES, Rf CON 3 SISTEMAS

AZUCAR	BuOH: AcOH: H ₂ O	BuOH: EtOH: H ₂ O	Fenol: H ₂ O	COLOR DESARROLLADO CON PTALATO DE ANILINA
Arabinosa	0.18	0.22	0.52	Rojo
Apiosa	0.22	0.24	0.59	Rosado
Acido glucu- rónico	0.16	0.21	0.13	Anaranjado-Amarillento
Acido galactu- rónico	0.15	0.19	0.15	Anaranjado-Amarillento
Fructosa	0.19	0.21	0.54	Amarillo
Galactosa	0.12	0.16	0.38	Marrón
Glucosa	0.12	0.16	0.34	Marrón
Manosa	0.17	0.23	0.44	Marrón
Ramnosa	0.32	0.37	0.60	Pardo-Amarillento
Ribosa	0.27	0.36	0.62	Rojo
Xilosa	0.20	0.26	0.43	Rojo

3. CROMATOGRAFIA DE PLACA:

Se utiliza celulosa microcristalina con los mismos sistemas de solventes que para la CP. La sílica gel puede modificarse mediante un pretratamiento con un buffer de fosfato. Un sistema que separa los azúcares comunes en sílica gel corriente es la mezcla de n-butanol-ácido acético-éter-agua (9:6:5:1). Se desarrolla durante 4 horas. Los azúcares se detectan por rociamiento con ptalato de anilina. Si se calienta la placa por 10 minutos a 100° C, las cetosas producen un color rosado, las pentosas verde y las hexosas azul.

4. ELECTROFORESIS:

Se utiliza mucho para los oligosacáridos y los derivados de monosacáridos. Ayuda a distinguir los carbohidratos que poseen sustituyentes acídicos o básicos (azúcares fosfatados, amino azúcares) de los monosacáridos neutros, en ausencia de reactivos complexantes (en bufer de acetato). Los azúcares neutros no migran sino cuando forman complejos con carga eléctrica.

Los ácidos urónicos, reductores, pueden ser dosificados colorimétricamente (naftoresorcinol en medio ácido). Se practica también su descarboxilación por ebullición con ácidos concentrados y dosificación del anhídrido carbónico liberado. No son fermentables.

Los polioles son extraídos de vegetales, con agua hirviendo, o alcohol; cristalizan fácilmente en este último solvente. Reducen el nitrato de plata amoniacal y pueden ser dosificados por oxidación peryódica. A la diferencia de las *osas*, no son fermentables.

III. OLIGOSACARIDOS

1. CARACTERIZACION:

Los oligosacáridos son solubles en agua y en alcohol de 70° u 80°. Los que son reductores son caracterizados como las *osas*, después de la cromatografía sobre papel y revelado. Para los otros, hay que practicar la hidrólisis y poner en evidencia sus constituyentes.

METODO DE BOURQUELOT:

El vegetal intacto o fragmentado se estabiliza, colocándolo en alcohol de 90°, hirviendo, para destruir las enzimas. Después de calentar 30 minutos a ebullición bajo reflujo, se filtra, se seca y luego se tritura la planta y se le practica otro agotamiento de una hora.

Los extractos reunidos son destilados y el residuo se retoma con agua hirviendo. El líquido filtrado se lleva al volumen dado. Se obtiene así un extracto al cual se le agrega un poco de tolueno para evitar toda contaminación por hongos (que llevaría a una fermentación y una destrucción parcial de las *osas* y *ósidos* presentes).

A una primera porción alícuota se le agrega acetato básico de plomo que precipita algunas sustancias (taninos, flavonoides, etc.); el exceso de plomo es eliminado por ácido sulfídrico y en el filtrado se determina el poder rotatorio y el poder reductor.

En otra porción del extracto se hace reaccionar una levadura que contiene la β -D-fructofuranosidasa, es decir, que desliga las moléculas de β -D-fructofuranosa situadas en la extremidad de una cadena azucarada (como es el caso de la sacarosa, rafinosa, etc.). Después de algunos días en la estufa a 37° C, se determina de nuevo la desviación polarimétrica y el poder reductor. Cuando hay liberación de fructosa, el poder reductor de la solución primitiva se incrementa, observándose al mismo tiempo una desviación hacia la izquierda de la lectura polarimétrica.

Bourquelot definió el "*Indice de Reducción Enzimática*" como el número de miligramos de azúcar reductor formado bajo la influencia de una diastasa determinada, en 100 cc de solución, para un cambio de la desviación polarimétrica de 1° observado en un tubo de 1dm.

Este coeficiente es característico de un *Osido* dado. Sobre el mismo extracto se hace reaccionar luego la emulsina de almendras, complejo enzimático que contiene una β -glucosidasa. Bajo su influencia la desviación polarimétrica retorna a la derecha y aumenta el poder reductor.

Otras enzimas pueden igualmente ser em-

pleadas: la ramnodiastasa del género *Rhamnus*, que desliga algunos ósidos (rutinosa, etc.), sin dividir las diferentes moléculas de azúcares.

2. SEPARACION DE OLIGOSACARIDOS:

Ya que éstos no se desplazan como los monosacáridos, su separación es más difícil por cromatografía de papel. Para cubrir esta dificultad se debe permitir que el cromatograma se desarrolle por un mayor período de tiempo (48 a 96 horas), para que el solvente corra fuera del papel. Ya que no es posible bajo estas condiciones medir los R_f , entonces se busca la relación con respecto al desplazamiento de la glucosa y se dan como valores R_g . También se acostumbra realizar una electroforesis unidimensional conjuntamente con la CP.

3. IDENTIFICACION:

Los oligosacáridos pueden caracterizarse mediante reacciones coloreadas. Por ejemplo el trifeniltetrazolium-cloruro (4% metanol + 1 volumen igual de NaOH 1N) produce un color rojo con los oligosacáridos reductores que tienen enlaces β -1 a 4, o β 1 a 6 (la gencio-biosa). El orcinol en HCl 1M reacciona específicamente con los oligosacáridos que contienen unidades cetosa (sacarosa y rafinosa) produciendo color rojo. Los oligosacáridos también pueden ser tratados por hidrólisis con una β -glucosidasa y maltasa para averiguar si ellos contienen enlaces β o α , respectivamente.

Otras técnicas que se pueden aplicar son: la medida de la rata de oxidación con perydato y la rotación óptica.

PREPARACION DE MALTOSA

1. Preparación de almidón soluble:

3 kilos de almidón de papas se tratan con ácido clorhídrico al 7.5% (un vol de ácido concentrado con 3 vol. de agua) y se deja reposar a temperatura ambiente por una semana. También se puede tratar a 40° C por 4 días. Filtre y lave el almidón en un embudo buchner, con agua fría, hasta que no produzca el test de cloruros con S. R. $AgNO_3$.

2. Conversión del almidón soluble en maltosa:

Disuelva 2.5 kilos del almidón soluble en 20 litros de agua caliente, agitando hasta que se haya logrado una completa solución. Enfríe a 50° C y añada 100 g. de cebada finamente molida permitiendo que repose durante la noche a unos 40° C. Concentre la solución (sin filtrar) a un volumen de 3 lts, a presión reducida. Añada 5,5 lts. de alcohol para remover las dextrinas y cualquier almidón no descompuesto. Agite la solución vigorosamente por 30 min. y al final permita que las dextrinas se asienten en el recipiente. La solución alcohólica conteniendo la maltosa se decanta. Lave el precipitado de dextrinas con una mezcla de una pequeña cantidad de agua tibia y dos litros de alcohol, agitando por 15 minutos con una espátula de madera. Repita el lavado pero sin la adición de agua, utilizando un litro de alcohol; agite y decante como se hizo anteriormente. Los extractos alcohólicos combinados conteniendo la maltosa se concentran a presión reducida hasta una consistencia siruposa (a menos de un litro en volumen). Este siróp se extiende en un envase llano y se permite que repose a unos 35 a 40° C hasta que comience la cristalización (esto requiere de 1 a 2 días). Transfiera el siróp a un beaker de 3 litros de capacidad y lentamente agítelo añadiéndole 400 cc. de alcohol de 95 conteniendo ácido nítrico al 1% por volumen. Coloque el recipiente en la nevera y frecuentemente añada suficiente alcohol de 95 para impedir la solidificación. Filtre la maltosa sobre un buchner, lave con alcohol conteniendo ácido nítrico al 1% para decrecer el contenido de cenizas y decolorar los cristales. Se pueden obtener cristales más grandes, concentrando las aguas madres a un siróp espeso y añadiendo ácido acético glacial.

La maltosa generalmente requiere una recristalización para lograr su pureza. Disuelva el azúcar crudo en etanol de 95, en caliente y añada carbón activado previamente lavado. Filtre y concentre hasta

consistencia siruposa. El rendimiento de esta maltosa recristalizada es de un 20% del almidón soluble inicial. Puede fundir entre 160° y 165° y tener una rotación de + 130°.

IV. POLISACARIDOS

1. EXTRACCION GENERAL:

El aislamiento de los polisacáridos de las plantas, requiere de una serie de extracciones exhaustivas con etanol caliente, mediante las cuales las sustancias de bajo peso molecular se separan. Si el tejido es rico en lípidos es preferible removerlos previamente con acetona, seguida con una mezcla éter-benceno (1:1).

Los polisacáridos acuosolubles neutros se extraen con cloruro de sodio al 1% o con agua caliente, tratando los extractos con diferentes volúmenes de alcohol, donde precipitan.

Las pectinas se obtienen a partir de dichos residuos por extracción con 0,5% de oxalato de amonio y precipitadas subsecuentemente de la solución, después de acidificación y tratamiento con alcohol.

La lignina se remueve en este estado por extracción con cloruro de sodio al 1%, a 70° C, por una hora. Si los tejidos son ricos en ligninas, el procedimiento de extracción debe repetirse varias veces. La delignificación puede lograrse alternativamente mediante extracción con cloramina-T (sodio p-tolueno-sulfoncloramida) y etanolamina. Estos extractos se descartan y el residuo se lava y se deseca.

Las hemicelulosas se remueven por extracción del residuo con hidróxido de sodio al 10% bajo nitrógeno a temperatura ambiente, por 24 horas. Para lograr completa separación de las hemicelulosas el procedimiento de extracción debe repetirse, al menos dos veces. Las hemicelulosas se recuperan por acidificación con acético y precipitación con etanol. El material remanente, se lava suficientemente y se seca; esta fracción está constituida por celulosa pura.

Las distintas fracciones de polisacáridos así obtenidas se purifican utilizando diversos procedimientos.

La separación de los polisacáridos lineales

y ramificados dentro de una fracción es deseable y esto puede lograrse por reacción con yodo o por intercambio iónico.

Gomas y mucílagos de cortezas, semillas y frutos, pueden purificarse simplemente por disolución en agua, seguido de diálisis, para remover los componentes de bajo peso molecular; se precipitan luego con etanol se recolectan y desecan.

2 CARACTERIZACION:

La manera más efectiva de análisis de polisacáridos es su hidrólisis y la consecuente detección de los constituyentes. Aquella puede realizarse con ácido sulfúrico 1M por 4 horas a 100°C. La solución, una vez neutralizada con hidróxido de bario, se filtra y se concentra para cromatografiarla mediante CF o CG.

También se pueden caracterizar los polisacáridos utilizando la metilación. Esto se logra con el dimetil sulfato en álcali, seguido por yoduro de metilo y óxido de plata. El carbohidrato metilado luego se hidroliza con ácido y los monosacáridos separados, parcialmente metilados, se analizan por cromatografía. Otros procedimientos utilizan la hidrólisis ácida parcial (H_2SO_4 0,1M por 3 horas a 100° C), la hidrólisis enzimática y la oxidación con perydato. El análisis con IR y RMN puede indicar la configuración del enlace glicosídico (α o β).

3. ENSAYOS QUIMICOS PARA ALMIDON:

- Ensaye la solubilidad en agua fría y la reacción al tornasol.
- Ensaye la solubilidad del almidón de maíz en agua hirviendo, durante 5 minutos por lo menos y con agitación continua. La amilopectina forma un líquido espeso mientras que la amilosa se disuelve, obteniéndose así un coloide hidrofílico. (Adicione gotas de yodo y observe el olor. Deje enfriar y observe; vuelva a hervir y observe).
- Repita la experiencia anterior empleando dextrina en vez de almidón.
- Caliente una pequeña porción del almidón con agua destilada y adicione igual volumen de S. R. de Fehling; caliente a ebullición. ¿Hay reducción?

- e) Mézclese 1 g de la muestra con 10 ml de agua; añada 0,5 ml. de HCl concentrado y 3 gotas de S.R. de ferrocianuro de potasio; la mezcla no debe colorearse de azul en el término de 5 minutos.

El almidón soluble se obtiene mediante hidrólisis con HCl al 7,5%, del almidón; la reacción debe limitarse al primer paso del proceo hidrolítico, es decir, sin llegar a la formación de dextrinas.

Almidón → Almidón soluble → Dextrinas → Maltosa → Glucosa. Las dextrinas se obtienen por calentamiento del almidón a 150-250° o por tratamiento con minerales diluidos a 100-125°C.

4. FORMACION DE COMPLEJOS CON YODO:

Ciertos polisacáridos (dextrinas, amilosas, amilopectinas, glicógenos) forman con el yodo complejos coloreados, característicos. La constitución exacta de éstos aun no está bien dilucidada, pero existen evidencias de que se establece una adsorción entre el yodo y las cadenas helicoidales de los polisacáridos, requiriéndose —para la formación del complejo— de la presencia de cadenas constituidas aproximadamente de ocho o más unidades de azúcar. Polisacáridos helicoidales o lineales tales como la amilosa, dan coloración azul oscuro intenso, mientras que las coloraciones obtenidas con polisacáridos ramificados con hélices interrumpidas (caso de la amilopectina) son menos intensas.

Esta variación de color dependiente de segmentos, ramificados o no y del largo del segmento, es utilizada para determinar la cantidad de amilopectina y amilosa presentes en una muestra de almidón. Por consiguiente, comparando las coloraciones formadas por ambas con el yodo podemos determinar el porcentaje de cada una. Los polisacáridos altamente ramificados y con segmentos más cortos y sin formación helicoidal, tales como el glicógeno, producen complejos de color débilmente parduzco.

A. EXTRACCION DE ALMIDON DE PAPA

Papas peladas, se licúan con NaCl al 1%, filtrando luego a través de muselina. El residuo se reextrae con nueva solución salina, se filtra y se adiciona al anterior filtrado. En reposo, los granos de almidón que han atravesado la muselina se sedimentan; el líquido supernadante se descarta. El almidn húmedo se lava tres veces con solución salina, luego con NaOH 0.01M y por último con agua. Se escurre y se deseca.

B. EXTRACCION DE LA PECTINA DE FRUTOS CITRICOS

Deposite 25 g. del pericarpio de una grapefruit o pomelo (*Citrus paradisi*) en un beaker y añada 100 ml. de agua y 1,5 ml. de H₂SO₄ 5N. Caliente, agitando ocasionalmente, a 90°C, por unos 30 minutos. Exprima la mezcla a través de muselina. Vuelva a digerir la mezcla por otros 30 minutos; exprima y combine los extractos. Añada 2 g. de celita y filtre a través de Buchner. Colecte 100 ml. de la solución péctica y añádales alcohol etílico o isopropanol (55% por volumen) y filtre de nuevo por Buchner, lavando la pectina con alcohol. Seque el producto.

EXTRACCION DE PECTINA DE LA MANZANA

300 g. de manzana (*Pirus malus*) se extraen con etanol caliente por 5 minutos. Se descarta el solvente; se extrae ahora con 200 ml. de agua caliente. El extracto se neutraliza con NH₄OH 1M a pH 6,5 y se evapora al vacío hasta unos 150 ml. Al añadir alcohol de 80 precipita el ácido péctico, que se colecta y deseca. Se purifica redisolviéndolo en unos 20 ml. de agua caliente, filtrando y precipitando con alcohol. Se lava y se deseca.

D. ENSAYOS PARA LAS GOMAS

— Observe la solubilidad de diferentes gomas pulverizadas, en agua fría y caliente, en el momento y una hora más tarde.

— Prepare diferentes mucílagos de las gomas y transfíralos a varios tubos de ensayo para efectuar las siguientes reacciones:

- a) 3 ml. de la solución gomosa, se tratan con gotas de acetato neutro de plomo;
- b) A 3 ml. de la solución gomosa se añaden gotas de solución de Subacetato de plomo (básico). Observe las diferencias;
- c) Tratar volúmenes de mucílagos con ácido tánico, alcohol de 95 y ácido oxálico. Observe.
- d) Presencia de enzimas. En un tubo de ensayo deposite 5 ml. de solución alcohólica de piramidón al 5% y adicione, a manera de formar capa, 5ml. del mucílago calentado a ebullición antes de ser agregada. Seguidamente adicione a cada tubo, dos gotas de agua oxigenada. Observe el comportamiento diferente para ambos tubos. (Puede sustituirse el piramidón y el agua oxigenada por solución acuosa de Guayacol al 1%).

E. PREPARACION DE CELULOSA

Muestras de 25 g. de trocitos de madera se tratan con etanol de 95 a manera de extraer las posibles resinas presentes. Luego de secadas al aire, se tratan en un balón con 800 ml. de agua caliente, 3 ml. de ácido acético glacial y 7,5 g. de cloruro de sodio. Se tapa el balón con un elenmeyer invertido y se calienta bajo campana al bdm por más de una hora, alrededor de 70° C. Esta operación se repite unas dos veces con vista a obtener un residuo casi blanco aunque ligeramente amarillo. Esta mez-

con un litro de NaOH al 12%, al mismo tiempo que se le hace burbujear por un minuto una corriente de nitrógeno. El frasco se cierra herméticamente y se agita con suave rotación durante 24 horas.

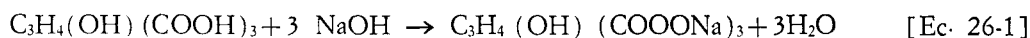
La mezcla se filtra a través de buckner. El primer extracto es generalmente parduzco debido a la lignina, mientras que los extractos posteriores son más claros y por último, incoloros. El residuo se regresa al frasco, donde se le agrega un litro de NaOH al 7.1%, en tres diferentes porciones, en el lapso de 24 horas. Luego de la última extracción se filtra la mezcla y el residuo se lava con NaOH al 5% y luego con agua fría. Después se agita en un embudo separador con ácido acético al 10%, dejando reposar durante 10 minutos. Se filtra la mezcla. La celulosa se lava completamente con agua y se deja secar al aire.

V. EXTRACCION Y ANALISIS DE ACIDOS ORGANICOS

A. EXTRACCION DEL ACIDO CITRICO DEL JUGO DE LIMON

Mida 100 ml. de jugo de limón (*Citrus limon*, Fam. Rutaceae) en un beaker de 250 mil. y añada lentamente solución de NaOH al 10% hasta que la mezcla quede ligeramente alcalina. La solución pasará de amarillo claro a un color pardo. Filtre por un cedazo o muselina y luego por buckner. La reacción química desarrollada es la siguiente:

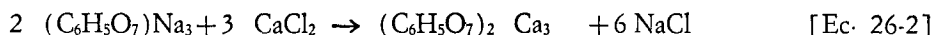
Trasvase el filtrado a un beaker y añada con agitación, una solución de CaCl₂ al 10% (5 ml. por cada 10 ml. de filtrado). Lave el precipitado por dos veces, con agua caliente. Resuspenda el precipitado de citrato de calcio



cla se filtra sobre buchner y la celulosa se lava con bastante agua fría. El producto se deseca al aire.

Se toman 20 g. de este residuo y se colocan en un frasco boca ancha, donde se tratan

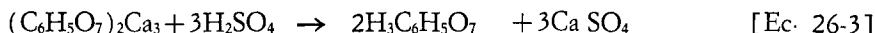
(Ecuación 26-2) en una mínima cantidad de agua fría, hierva de nuevo y filtre. Permita que la sal se seque en un desecador. Calcule el rendimiento. El ácido cítrico se prepara a partir del citrato así: Pese una determinada



cantidad de la sal obtenida anteriormente, y hágala reaccionar con $\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ N}$, cantidad necesaria para pasar el citrato a ácido cítrico, de acuerdo a la reacción señalada en la Ecuación 26-3.

C. VALORACION DEL ACIDO MALICO DEL JUGO DE CEREZA

El jugo de cereza se calienta al baño de maría con un exceso de carbonato de calcio,



Permita reposar la mezcla por unos minutos. Separe el sulfato de calcio mediante filtración, y concentre el filtrado al bdm. El ácido cítrico cristalizará. Filtre por buchner y desque los cristales obtenidos.

PREPARACION DE UN DERIVADO DEL ACIDO CITRICO:

1 g. de ácido cítrico se calienta con 5 ml. de cloruro de tionilo, durante 30 minutos. Luego se vierte la mezcla con precaución, en 15 ml. de NH_4OH concentrado, helado. Separe el precipitado por evaporación del solvente, y lleve la amida formada a desecación.

B. SEPARACION DEL ACIDO ASCORBICO EN EL JUGO DE NARANJA

Se hace una dilución conocida del jugo de naranja, de la cual se toma un volumen adecuado (unos 20 microlitros) y se llevan a cromatografía, sobre placas de sílica gel G. Se eluye con el sistema éter-ácido fórmico-agua (5:2:1). Una vez seca la placa, se visualiza con nitrato de plata 0.1 N, seguido de NH_4OH 0.1N. También se utiliza solución de 2,6-diclorofenolindofenol en etanol al 0.1%. Para hacer cuantitativa esta estimación, se compara la muestra con un patrón standard. El ácido ascórbico debe exhibir un R_f de cerca 0.5.

exceso que luego se separa por filtración. El malato de calcio acusoluble es precipitado luego como oxalato de calcio. A partir de esta sal se libera el ácido oxálico, que se titula contra permanganato, con previo calentamiento de la mezcla a 80°C . Ya que el calcio reacciona con los ácidos málico y oxálico en la misma proporción, 1 ml. de KMNO_4 1N equivale a 6.705 mgs. de ácido málico.

D. , ACIDO CINAMICO DEL ESTORAQUE

5 g. de Estoraque (*Styrax benzoin*, Fam. Styracaceae), se refluja en un balón de 250 ml., conjuntamente con 50 ml. de solución alcohólica de KOH 5N por una hora. Luego de enfriar añada 6 gotas de S. R. fenoltaleína y HCl diluido poco a poco hasta desaparición del color del indicador. En una cápsula eyapore hasta sequedad; retome el residuo con 50 ml. de agua y, si es necesario, añada un poquito de ácido diluido hasta que la mezcla sea justamente ácida a la fenoltaleína. Lleve esta mezcla a un embudo de separación y agite con unos 30 ml. de éter; deseche los lavados. Diluya la fracción acuosa con 150 ml. de agua y añada HCl concentrado hasta reaccion fuertemente ácida, precipitando el ácido cinámico. Caliente la mezcla para disolver el precipitado y filtre la solución en caliente sobre algodón. Permita que el filtrado se enfríe; filtre y el ácido cinámico se recrystaliza luego a partir de agua caliente, si es necesario; deje secar el producto.

CAPITULO 27

**EXTRACCION,
ANALISIS
Y
CARACTERIZACION
DE
GLICOSIDOS**



La Ruda (*Ruta graveolens* L.) se ha utilizado desde la antigüedad contra hedores e infecciones, además de ser útil como antiespasmódica, vermífuga y abortiva. Su principal glicósido —la rutina— es un bioflavonoide contra la permeabilidad capilar.

Siendo los glicósidos sustancias con núcleo estructural diversificado, sus solubilidades varían y por ende, los métodos de separación y purificación presentan variantes. Diferentes proporciones de mezclas de etanol o metanol con agua constituyen el sistema solvente comúnmente recurrido para la extracción inicial de un amplio rango de glicósidos de origen vegetal.

I. INACTIVACION DE ENZIMAS

Las enzimas específicas que acompañan a los glicósidos, capaces de hidrolizarlos, deben inactivarse previamente a la extracción, lo cual se logra tratando la planta con vapor de agua o mediante una de las siguientes técnicas:

- a) Poner el material seco o fresco en agua caliente, o hirviéndolo en alcohol por unos 15 minutos,
- b) Hirviéndolo con acetona,
- c) Tratando el material vegetal con un ácido a pH 1 a 2, en frío, para prevenir la pérdida excesiva del glicósido o su hidrólisis,
- d) Realizando la extracción inicial a temperaturas muy bajas

II. EXTRACCION GENERAL

A A PARTIR DEL MATERIAL FRESCO

Estabilizadas las plantas por el proceso

de Bourquelot, a veces con agregado de carbonato de calcio, el agotamiento se realiza con alcohol hirviendo. Los heterósidos cristalizan por enfriamiento o por tratamiento del extracto con éter, alcohol, acetona o acetato de etilo. Para plantas con heterósidos fenólicos puede utilizarse la precipitación al estado de sales de plomo y la subsiguiente regeneración por descomposición del precipitado mediante el sulfuro de hidrógeno. Se trata el tejido previamente con cloroformo para separar materias resinosas, ceras, grasas, etc., luego se macera con alcohol diluido por varias horas. El macerado se trata con solución de acetato de plomo, que no precipita los glicósidos pero sí lo hace con otras impurezas. Se filtra y el filtrado (glicósidos más exceso de plomo) es tratado con una corriente de H_2S que hace precipitar al plomo bajo forma de SPb , el cual es removido por filtración. Evaporando el filtrado se pueden obtener cristales de glicósidos. Por hidrólisis se determina la naturaleza del azúcar y del aglicón.

B A PARTIR DE LAS PLANTAS DESECADAS

Se agota la droga pulverizada en un Soxhlet, sucesivamente con éter de petróleo, cloroformo, éter, acetato de etilo, acetona y alcohol. Los primeros solventes eliminan los lípidos, la clorofila y los carotenoides y a partir del acetato de etilo los glicósidos son aislados. Se efectúan generalmente recrystalizaciones en un solvente apropiado.

III. VALORACION

No existe para los glicósidos métodos comunes para su valoración, excepto la liberación de los azúcares reductores mediante la hidrólisis ácida. Se utiliza H_2SO_4 de 2 al 5%, c HCl 1 a 2 N, durante algunas horas en bdm. hirviendo. A veces la aglicona precipita y se recoge con un solvente más denso que el agua. Otras veces se obtiene, agotando la solución acuosa de la hidrólisis con un solvente no miscible (éter, cloroformo) que después se evapora. Sobre el licor de hidrólisis agotado y neutralizado con carbonato de bario, se pueden caracterizar y dosificar los azúcares reductores. Para un heterósido dado y trabajando en condiciones determinadas existe una relación constante entre las variaciones del poder rotatorio y el aumento de azúcares reductores aparecidos bajo la acción enzimática. Este coeficiente es el *índice de Reducción Enzimática*.

IV. FENOLES

1 DETECCION.

Los fenoles generalmente se aíslan por hidrólisis ácida de los tejidos vegetales. Los fenoles libres son relativamente raros, siendo la hidroquinona probablemente el de mayor distribución. Algunos de estos ácidos están como glicósidos en la fracción alcohólica soluble o asociados con la lignina, combinados como grupos ésteres, en la fracción alcohólica insoluble. Forman complejo con las proteínas mediante puentes de hidrógeno, lo cual produce la inhibición de la actividad enzimática en los extractos crudos. Son muy sensibles a la oxidación enzimática debido a fenolasas específicas, inconveniente que se previene, aislándolos de los tejidos con alcohol caliente. La detección de los fenoles generalmente se efectúa después de la hidrólisis ácida o alcalina del material vegetal crudo o de su extracto alcohólico. La hidrólisis ácida se realiza con HCl 2 M por media hora, seguido de enfriamiento y filtración. La hidrólisis alcalina se opera con NaOH 2M, a temperatura ambiente, bajo at

460

mósfera de nitrógeno por cuatro horas, siendo necesario acidificar antes de la extracción.

Organos frescos de la planta en estudio se sumergen en un tubo de ensayo con HCl 2M, calentando por 30 minutos, al bdm. Se enfría y se agrega éter, agitando cuidadosamente. Luego de reposar el extracto etérico, se concentra hasta casi sequedad. El residuo se disuelve en gotas de etanol absoluto y se cromatografía bidimensionalmente en placa de sílica gel. En la primera dirección se utiliza ácido acético-cloroformo (1/9) y en la segunda, acetato de etilo-benceno (9/11). Rociando la placa con el reactivo de Gibbs y luego con amoníaco diluido, los ácidos fenólicos se detectan como manchas azules.

Los fenoles pueden detectarse también con solución acuosa o alcohólica de FeCl_3 al 1%, adicionada de un 1% de ferricianuro de potasio. Sin embargo, la mayoría de los compuestos fenólicos y especialmente los flavonoides, pueden detectarse por cromatografía, debido a las coloraciones obtenidas o por su fluorescencia a la luz ultravioleta, la cual se intensifica por la acción de vapores amoniacales. Si se desea, puede recurrirse a reactivos específicos, como el de Gibbs, seguido por la introducción de la placa en solución de NH_4OH 2M, obteniéndose una gama de manchas coloreadas según el tipo de estructura fenólica presente.

Otros dos reactivos útiles son la vainillina clorhídrica y la vainillina sulfúrica, con los cuales se obtiene un rango de coloraciones rosadas con los derivados del resorcinol y del floroglucinol.

También se detectan utilizando un reactivo más específico que es el reactivo de Folin, con el cual los fenoles con núcleo catecólico o hidroquinona aparecen como manchas azules o grises, cuando la placa se pone en contacto con vapores amoniacales.

Los fenoles absorben en la región UV y se detectan con luz de longitud de onda de 253 nm como manchas oscuras, cuando las placas de sílica gel poseen un indicador fluorescente.

2 PURIFICACION DE EXTRACTOS FENOLICOS

Una vez obtenido el extracto vegetal, un método de purificación (para librarlo de i

cares, ácidos, sales, etc., que pueden interferir con los procesos cromatográficos) consiste en calentar el material varias veces con pequeñas cantidades de agua, enfriar, decantar y combinar los extractos. Se puede añadir un volumen igual de n-propanol. Cuando la mezcla se satura con NaCl, el propanol se separa en la fase superior, la cual contiene la mayoría de los glicósidos fenólicos. Ya que en el propanol se disuelve algo de cloruro de sodio, se aconseja separar la capa sobrenadante y secarla en una corriente no acuosa tal como etanol.

Asimismo, para purificar extractos fenólicos se utilizan resinas de intercambio catiónico siendo la más común la Amberlita IRC 50 en su forma ácida. También la Dower IXII. Los glicósidos fenólicos se eluyen de la columna con isopropanol al 20%, y las agliconas lo hace después con etanol al 90%.

3 CROMATOGRAFIA Y ESPECTROFOTOMETRIA

El uso de la cromatografía de papel es un paso previo a la determinación espectrofotométrica.

Utilizando estos métodos se hace necesario determinar la concentración de cada sustancia y comparar los valores obtenidos con los propios de los patrones. Si éstos no se tienen a mano, se pueden expresar los resultados en términos de proporción para cada sustancia, la cual no tiene un valor analítico riguroso, pero se pueden convertir en índices que facilitan las comparaciones entre muestras diferentes.

El solvente más comúnmente utilizado para elución es etanol al 70% para las antocianinas se requiere un solvente ácido que generalmente es metanol conteniendo HCl al 0.1% o ácido acético al 15%. Si no se obtiene una elución completamente satisfactoria, se observa la intensidad de la mancha comparada con la del patrón. Fenoles simples absorben el ultravioleta cerca de los 270 nm. En la mezcla de sustancias de este tipo, puede haber desplazamiento y aparecen una o más bandas debido a la presencia de cadenas de carbonos unidos a uno o más anillos bencénicos. La absorción en el UV ha sido muy utilizada en la determinación de fenoles totales. Sin embargo los re-

sultados obtenidos con diferentes extractos vegetales no pueden compararse debido a la amplia variación del coeficiente de absorción molecular de los fenoles que están muy relacionados.

Para determinar espectrofotométricamente una sustancia en particular, es necesario tener una muestra del compuesto puro para poder determinar su coeficiente de absorción que es $e = E/cl$, donde e es la absorbancia, C es la concentración en gramos mol/litro y l es la longitud de la celda utilizada.

La absorción de los fenoles naturales está afectada por muchos factores, tales como la naturaleza del solvente y el pH, por lo cual se hace necesario que cada operador precise los valores standard bajo las condiciones en las cuales efectúa sus determinaciones experimentales.

4 VALORACION DE FENOLES TOTALES

El permanganato de potasio 0.01N oxida los fenoles en frío, característica que se aprovecha para valorar los fenoles totales. Sin embargo, se ha reportado que éste no es buen método ya que la oxidación depende de la naturaleza de los fenoles sólo reaccionan los *orto* y *para*-difenoles, no haciéndolo así los meta-difenoles, mientras otras sustancias de naturaleza no fenólica, tales como el ácido cinámico, en virtud de sus dobles enlaces, también lo hacen. Con el reactivo de Folin-Denis, estos ácidos son reducidos concomitantemente con la oxidación de los fenoles, a una mezcla de óxidos azules de tungsteno y molibdeno. También se prepara una solución de carbonato de sodio, disolviendo a unos 80°, 35 g de Na_2CO_3 anhidro en 100 ml de agua. Después de dejar en reposo por toda la noche, la solución supersaturada se siembra con un cristal de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y después de la cristalización se filtra a través de lana de vidrio.

Para efectuar la valoración, una parte alícuota conteniendo aproximadamente de 0.1 a 1 mg de sustancia fenólica se coloca en una fiole de 100 ml que contenga unos 75 ml de agua, 5 ml de reactivo de Folin y 10 ml de la solución de carbonato, llevando el volumen

a 1000 ml Después de adecuada agitación, se mide la absorbancia a 730-760 nm en una celda de 1cm La coloración producida es proporcional a la concentración de los compuestos fenólicos

Un color rojo-violeta estable se logra con sales ferrosas en presencia de nitrato de sodio y potasio En estas circunstancias, los mife- noles no reaccionan, pero sí lo hacen con las sales férricas El color depende de la composición química del medio y especialmente del pH La intensidad del color es diferente para los grupos catecoles (o-diOH) y para los grupos pirogaloles (vec-tri OH) Investigadores demostraron que a pH 8.3, el color formado con pirogalol en bufer de acetato y borato es el mismo, pero en el caso de catecol, el color es de doble intensidad que el bufer de acetato Por consiguiente, para determinar los grupos mencionados separadamente en una mezcla de ambos, la reacción se efectúa en un bufer de acetato para los o-diOH y un buffer de borato para las vec-triOH, ambos a pH 8.3. Las determinaciones colorimétricas se efectúan a 545 nm La diferencia de absorbancia entre ambos buferes se debe solamente a las contribuciones de los o-diOH La concentración de éstos se calcula a partir de una curva de calibración obtenida por titulación del catecol, y se expresa en términos de catecol La absorción correspondiente a esta concentración, deducida de aquella de la muestra, denota la absorción debida al componente pirogálico

Para efectuar la determinación, se toma una muestra que contenga de 1 a 5 mgs de fenoles y se le añaden 25 ml de tartrato ferroso y 10 ml de uno de los búferes El volumen se lleva a 100 ml (el bufer se añade después del reactivo para evitar precipitación) y se efectúan las determinaciones colorimétricas a 545 nm

V. FLAVONOIDES

1 EXTRACCION

El material vegetal seco y molido se extrae en frío con etanol al 95% durante 72 horas Se filtra el extracto y se concentra a 2 litros aproximadamente El concentrado se ca-

lienta a bdm hasta obtener una solución homogénea A esta solución, se le agrega en caliente 2 litros de acetato de Plomo 0.1 M de jando reposar esta mezcla por 24 horas Se separa el precipitado y la solución amarillenta se destila al vacío para separar la mayor cantidad posible de etanol La fase acuosa resultante se extrae con acetato de etilo La capa de acetato de etilo se deseca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta la aparición de un aceite, el cual se separa mediante cromatografía de columna usando gel de sílice, con eluyentes, acetato de etilo y metanol

Los flavonoides son generalmente solubles en agua y alcohol e insolubles en éter, cloroformo y benceno En medio alcalino se solubilizan fácilmente dando soluciones amarillas que se oscurecen al aire Por acidificación, precipitan con decoloración

2 CARACTERIZACION

Una reacción para caracterizar flavonoides y para su evaluación colorimétrica, es la "reacción de la cianidina", que consiste en tratar la solución hidroalcohólica de los pigmentos en medio clorhídrico, con magnesio obteniéndose una coloración anaranjada con las flavonas, rojo cerezo con los flavonoles y rojo violáceo con las flavanonas Hay ausencia de coloración, en presencia de chalconas e isoflavonas

Cuando se analizan flavonoides es preferible examinar las agliconas presentes en los hidrolizados Se procede con unos miligramos del material, en un tubo de ensayo, calentando con HCl 2M, por unos 30 minutos al bdm Se enfría, se filtra y se agita con acetato de etilo Se retoma con dos gotas de etanol y se cromatografía El extracto acuoso, luego se calienta para remover las trazas de acetato de etilo y se extrae de nuevo con una pequeña cantidad de alcohol amílico El extracto amílico (el cual debe ser coloreado) se concentra también hasta sequedad y se retoma con algunas gotas de ácido clorhídrico metanólico al 1% y se cromatografía

La cromatografía sobre papel con diversos reveladores es muy empleada La cromatografía de papel para chequear los productos crudos

previamente a la utilización de la columna, puede informarnos de la complejidad de la mezcla y su composición relativa. Asimismo, son útiles la luz ultravioleta, (la potasa alcohólica (coloración amarilla) el cloruro férrico, el reactivo de diazotación y el cloruro de aluminio (fluorescencia con las flavanonas). La electroforesis sobre papel permite su separación. La valoración puede efectuarse directamente por densitometría de las manchas y por espectrofotometría o colorimetría.

Algunas de las manchas del cromatograma se perciben a simple vista, pero la mayoría se hacen visibles cuando se examinan bajo la luz UV, al tratarlas con vapores amoniacales.

Los productos de reacciones tales como hidrólisis de glicósidos, de metilaciones, de oxidaciones a antocianinas, etc., pueden someterse a cromatografía de columna para lograr su purificación. Aún, a un simple extracto acuoso puede aplicársele el intercambio iónico para una separación preliminar del material flavonólico. En muchos casos se logran separaciones más cabales si los materiales parcialmente se purifican por partición entre solventes o precipitación con acetato de plomo básico o neutro. Como adsorbentes pueden utilizarse ácido silícico, silicagel, celulosa y resinas de intercambio iónico. La alúmina no es muy recomendable porque adsorbe fuertemente los compuestos flavonoides, no permitiendo una fácil elución de los mismos.

A. FLAVANONAS

1. EXTRACCION:

El material vegetal fresco se extrae en caliente con alcohol de 95%, o en alcohol al 70% cuando los tejidos estén secos, durante 30 minutos.

Luego se hidroliza con HCl 2M por 30 minutos a 100°C y la solución fría se extrae dos veces con acetato de etilo los extractos combinados se desecan y el residuo es retomado en un pequeño volumen de etanol para ser cromatografiado.

2. CARACTERIZACION:

Las flavanonas se detectan con reactivos cromogénicos. Algunas flavanonas producen colores brillantes, verdosos o azules, cuando se visualizan sus cromatogramas al UV con ayuda de vapores amoniacales. Por reducción con polvo de magnesio y HCl concentrado, las flavanonas en soluciones alcohólicas producen color rojo-cerezo intenso. Este procedimiento puede aplicarse a CP o CCF, rociando con una solución alcohólica de borohiduro de sodio al 1% seguido de una solución de $AlCl_3$ en etanol.

Para detectar las 3-hidroxi-flavanonas (o dihidroflavonoles), se utiliza polvo de zinc, rociado sobre el papel y tratando con HCl 2M.

Las flavanonas tienen propiedades espectrales diferentes de otros flavonoides, con un intenso pico alrededor de los 225 nm, otro a 278 nm y otro más débil o inflexión sobre los 300 nm.

B. ANTOCIANINAS

1. EXTRACCION:

Las antocianinas, siendo solubles en agua e insolubles en los solventes orgánicos, se pueden separar precipitando con éter el extracto metanólico vegetal o también precipitándolas bajo la forma de picratos. Por ebullición con el ácido clorhídrico al 20%, se obtiene fácilmente el cloruro de antocianidina correspondiente, que a menudo cristaliza, siendo poco soluble en agua ligeramente acidificada.

La técnica extractiva de las antocianinas, utiliza solventes conteniendo ácidos acético o clorhídrico (por ej. metanol con un 1% de HCl concentrado). El material se calienta con HCl 2 M en un tubo de ensayo, por 40 minutos a 100°C. El extracto coloreado, enfriado, se decanta y se lava dos veces con acetato de etilo para remover las flavonas. La capa de acetato de etilo se descarta y la fracción acuosa remanente se calienta a 80°C por tres minutos para remover las trazas. El pigmento luego se extrae con una pequeña cantidad de alcohol amílico, que se concentra. La antocianidina en

el residuo se disuelve en 3 gotas de HCl metanólico y luego se cromatografía

2 CARACTERIZACION:

Las antocianidinas se identifican por su espectro visible, observando si el mismo sufre un desplazamiento batocrómico en presencia de cloruro de aluminio, test específico para el núcleo catecol.

Las soluciones de antocianinas, por ser inestables, deben guardarse en la oscuridad y preferiblemente refrigeradas.

3. DISTINCION DE BETACIANINAS DE ANTOCIANINAS EN EXTRACTOS CRUDOS:

- a) Caliente con HCl 2M por 5 minutos, a 100° C. Las betacianinas se decoloran,, mientras que no así las antocianinas, las cuales pueden extraerse con alcohol amílico.
- b) Añadiendo NaOH 2M, gota a gota, las betacianinas viran a amarillo, las antocianinas cambia a un azul verdoso y finalmente se decoloran
- c) Cromatografiando en butanol-acético-agua. las betacianinas exhiben R_f muy bajos (0-10), mientras que para las antocianinas son moderados (10-40).
- d) Haciendo electroforesis en papel, a un pH ácido (2-4), las betacianinas migran al ánodo y las antocianinas al cátodo
- e) El espectro visible en metanol-HCl, presenta un rango máximo de 532-554 nm para las betacianinas, mientras que lo es de 505-535 nm para las antocianinas

VI. QUINONAS

Sólidos cristalinos, amarillos, anaranjados o rojos, son poco solubles en agua y solubles en solventes organicos. Al estado de glicósidos son ligeramente acuosolubles. Las simples benzoquinonas y naftoquinonas son solubles en solventes no polares y pueden separarse en éter de petróleo o benceno puros. Las antraquinonas muy hidroxiladas son muy polares y se extraen con mezclas de solventes

Las benzoquinonas y en menor grado las naftoquinonas, tienen propiedades oxidantes enérgicas. Generalmente el grupo carbonilo de las quinonas no reacciona normalmente con los reactivos usuales de la función cetona

Se solubilizan en los álcalis dando coloraciones que van desde el anaranjado al rojo o violeta, lo cual se utiliza en la valoración colorimétrica. Así, la reacción de Borntrager es muy común en la detección de antraquinonas, y para su valoración colorimétrica el macerado de la droga pulverizada en un solvente orgánico no miscible con agua (benceno, cloroformo, éter), se filtra y se agita con una solución acuosa alcalina (amoníaco, potasa, sosa). Con las formas reducidas (antranoles y antronas) esta coloración aparece muy lentamente o después de calentamiento y agitación al aire. Las formas combinadas (antracenósidos) deben ser previamente hidrolizadas para que la reacción sea positiva. Los compuestos reducidos presentan reacciones particulares, como fluorescencia en medio boratado. Es característica la reducción reversible a una forma incolora con borohidruro de sodio, y la restauración del color por oxidación al aire.

Las quinonas pueden separarse entre sí por CCF y también separarse de los carotenoides y las clorofilas. En las placas se detectan por sus coloraciones visibles. Rociándolas con KOH metanólico al 10%, los colores originalmente amarillosos cambian a rojo, violeta, verde o púrpura. La acción de los vapores amoniacales también se aplica al revelado sobre papel.

Espectralmente, las antraquinonas se distinguen de otros tipos de quinonas por el hecho de que ellas presentan 4 o 5 bandas de absorción a la luz-UV. Por lo menos tres de ellas caen entre 215 y 300 nm y la otra, por encima de los 430 nm.

Como las quinonas son coloreadas, no presentan dificultad para ser detectadas a la luz visible, sin embargo, el examen bajo UV proporciona mayor sensibilidad. El espectro visible y el UV indican el tipo de quinonas presentes, ya que el número y la posición de las bandas de absorción aumenta con la complejidad de la estructura. Mediante el IR, se obtienen bandas características fuertes de grupos carbonilos. Con la EM, puede reconocerse las

quinonas por la facilidad con que pierden una y dos moléculas de CO, a partir del pico del ión padre.

También se caracterizan mediante micro-sUBLIMACIONES de las drogas. La valoración también puede ser gravimétrica arrastrando con vapor de agua, extrayendo con cloroformo en medio ácido y pesando el residuo de la evaporación del solvente.

A. GLICOSIDOS ANTRACENICOS

En este caso también las geninas se caracterizan y dosifican. Se hidrolizan en medio acuoso ácido, bien sea el polvo o el extracto de la droga. Se agota el licor de hidrólisis con un solvente orgánico (cloroformo, éter, benceno) para disolver las geninas liberadas. La evaporación del solvente y la pesada del residuo permiten una estimación a "grosso modo". La reacción de Borntrager es herramienta para efectuar la valoración colorimétrica; la coloración rosada o rojiza obtenida se compara con

nada) para obtener la coloración roja de las antraquinonas. Pueden valorarse separadamente los derivados ácidos agotando el licor orgánico que contiene las geninas, con solución de bicarbonato de sodio, que disuelve las sustancias ácidas (caso del Sena, donde se dosifica la reina que proviene de la hidrólisis de senósidos).

La presencia de antraquinonas y de naftoquinonas, se realiza con el activo de Borntrager. Si la capa bencénica queda decolorada, mientras que la alcalina enrojece, muestra presencia de quinonas; si ésta queda amarillenta con fluorescencia verdosa, muestra presencia de derivados de la antrona.

Las soluciones bencénicas de las 1,4 naftoquinonas son amarillentas, mientras que de las 1,2 naftoquinonas son rojas; en presencia de una solución alcalina, las primeras se tornan rojas y las segundas, azul-violeta.

VII. LACTONAS

Las lactonas son estables en soluciones acuosas, aun pH igual o inferior a 7; mas en medio alcalino, el anillo lactónico se abre, ob-

TABLA 27-1

CARACTERISTICAS ESPECTRALES DE ALGUNAS ANTRAQUINONAS

Se cromatografían sobre placas de sílica gel, con agregado de NaOH 0.01M (50 ml./25 g

de adsorbente). El sistema de solvente es benceno-acetato de etilo-ácido acético(75:24:1)

	Rf	Bandas max. (nm) en EtOH
Aloe-emodina	0,36	225, 258, 279, 287, 430
Crisofanol	0,76	225, 258, 279, 288, 432
Emodina	0,52	223, 254, 267, 290, 440
Rheína	0,24	230, 260, 432

la de soluciones patrones, como la de la crisasina o isticina (dioxi 1-8 antraquinona). Cuando se trata de antranoles o de antronas, se debe someter el licor alcalino a calentamiento con agitación (a veces se agrega agua oxige-

teniéndose las sales del ácido hidroxilado correspondiente, a partir de las cuales pueden regenerarse por acidificación. Esta propiedad es utilizada para la valoración de la santonina a partir de su extracto bencénico: la ebullición

con barita produce la sal de bario de la santonina, soluble en agua, la lactona es luego precipitada al estado cristalino por adición de ácido clorhídrico, se retoma y se pesa. En las sustancias amargas, la abertura del anillo lactónico se corresponde con la pérdida del sabor amargo. El anillo lactónico se abre más rápidamente en las γ -lactonas que en las δ -lactonas.

Las lactonas no saturadas son inestables y su anillo lactónico se abre fácilmente, tienen propiedades reductoras. Para valorar el grupo lactona de un producto natural primeramente se titula en frío, rápidamente, la acidez libre, luego se agrega un exceso de álcali y por diferencia se conoce la cantidad de ácido liberado.

A. CUMARINAS

Las cumarinas pueden aislarse del material vegetal utilizando solventes diversos, tales como etanol, éter sulfúrico, acetona, éter de petróleo, etc. Luego de la extracción en forma continua, el extracto se concentra, separándose cristales al dejar en reposo o en refrigeración por algún tiempo. Se puede recrystalizar con una mezcla de etanol-éter y se purifican por partición en columna de alúmina.

Siendo las cumarinas sustancias con función lactona, se disuelve en álcalis, resultando una coloración amarilla. La mayoría fluorescen en presencia de la luz-ultravioleta, con reflejos azulosos.

Las cumarinas con OH fenólicos pueden copularse con sales de diazonio derivadas del ácido sulfanílico o la p-nitroanilina o con el reactivo de Emerson resultando en compuestos coloreados.

Las cumarinas se prestan a reacciones de diazotación, pero se requiere el aislamiento y la purificación previos. La fluorescencia (azul-verde azulado-rosado-violáceo) también se utiliza para el revelado después de la cromatografía sobre papel y para la estimación cuantitativa.

Los ácidos hidroxycinámicos y las hidroxycumarinas, se detectan como simples fenoles una vez realizada la hidrólisis ácida o alcalina. Pueden extraerse con éter o acetato de etilo y el extracto luego de lavado y secado se puede cromatografiar en placas de celulosa.

CROMATOGRAFIA

Se cromatografían en capa fina de sílica gel G, utilizando sistemas tales como éter de petróleo-acetato de etilo (100/3), hexano-acetato de etilo (3/1) y cloroformo-metanol (9/1).

Las manchas se visualizan con UV y con el Reactivo de Emerson.

A la luz ultravioleta aparecen como manchas fluorescentes típicas, las cuales se intensifican con vapores amoniacales. Los ácidos cinámicos emiten una fluorescencia menos intensa que las cumarinas. Invariablemente producen un par de manchas cuando se cromatografían en solventes acuosos debido a la separación de los isómeros *cis* y *trans*. Los ácidos cinámicos se isomerizan durante su aislamiento y exposición a la luz, de tal manera que siendo la molécula "in situ" *trans*, una mezcla en equilibrio se obtiene normalmente de ambos isómeros.

VIII. EXPERIMENTOS TIPOS

RUTINA

EXTRACCION

10 g de sumidades floridas desecadas de *Ruta graveolens* (Fam. Rutaceae), se extraen por 2 horas, a reflujo, con 100 ml de etanol. Se filtra al vacío, y se evapora el filtrado en un rotaevaporador, hasta un volumen aproximado de 5 ml. Agregar 20 ml de agua destilada. Trasvasar a un embudo de separación, donde se remueven las clorofilas mediante tres porciones de 15 ml c/u, de éter sulfúrico. Extraer la capa acuosa y dejarla en reposo bajo refrigeración, a objeto de que precipite la rutina. El P.F. de la rutina es de 185-190°C.

Se purifican los cristales con agua destilada hirviendo, agitando hasta disolución, filtrar al vacío, en caliente. Dejar el filtrado a temperatura baja hasta que precipite la rutina. En otras palabras, se logra la purificación provocando un cambio de solubilidad de la rutina, en función de la temperatura.

TABLA 27-2

PROPIEDADES DE ALGUNOS FLAVONOIDES

	COLOR VISIBLE	CARACTERISTICAS
ANTOCIANINAS	Rojos, escarlata, azul	Acuosolubles, bandas max en visible 515-545 nm
AURONAS y CHALCONAS	Amarillo brillante Amarillo-verdoso	Rojos púrpura con NH ₃ 370-410 nm max en visible
FLAVONOLES	Incoloros o amarillo-pálido	Amarillo brillante parduzco con NH ₃ 350 386 nm max visible
FLAVONAS	Igual que flavonoles	330 350 nm max
FLAVANONAS	Incoloros	Amarillo verdoso con NH ₃ y luz UV Color rojo intenso con Mg/HCl
LEUCOANTOCIANIDINAS	Incoloros	Calentadas con HCl 2M, por 0,5 hr, producen antocianinas, extractables con alc amílico Banda a 280 nm

IDENTIFICACION

1 Mediante reacciones coloreadas

- a) Reacción de Shinoda El hidrógeno nascente (HCl actuando sobre magnesio metálico) produce una antocianidina de color rojo escarlata, al actuar sobre la rutina
- b) Reacción con alcalis los oxhidrilos adyacentes del anillo B forman una estructura de ortoquinona, de color amarillo intenso Esto se logra disolviendo 5 mg de rutina en 1 ml de solución de NaOH 2N
- c) Reacción con ácido sulfúrico concentrado 4 mg de Rutina, disueltos en 1

1 mg de Rutina se disuelve en 1 ml de etanol caliente Agregar una granalla de magnesio y 0.5 ml de HCl concentrado

ml de ácido sulfúrico concentrado, producen una solución amarilla intensa, debido a la formación de sales de oxonio o flavillio

- d) Reacción con AlCl₃ al 1% se obtiene un complejo resinoso de color amarillo

- 2 Cromatografía ascendente sobre papel El cromatograma se desarrolla con una fase móvil Butanol ácido acético-agua (4:1:5), durante 1 hora, aproximadamente Secar el cromatograma a temperatura ambiente y observarlo a la luz ultravioleta y luego rociarlo con FeCl₃ al 1%

- 3 Espectroscopía Infrarroja: La rutina ofrece las siguientes frecuencias características, de vibración tensión en cm⁻¹ (Fig 27.1)
600 800 (núcleo aromático), 1650 1660 (C=O), 1800 2000 (núcleo de flavona); 3140 3300 (OH fenólicos)

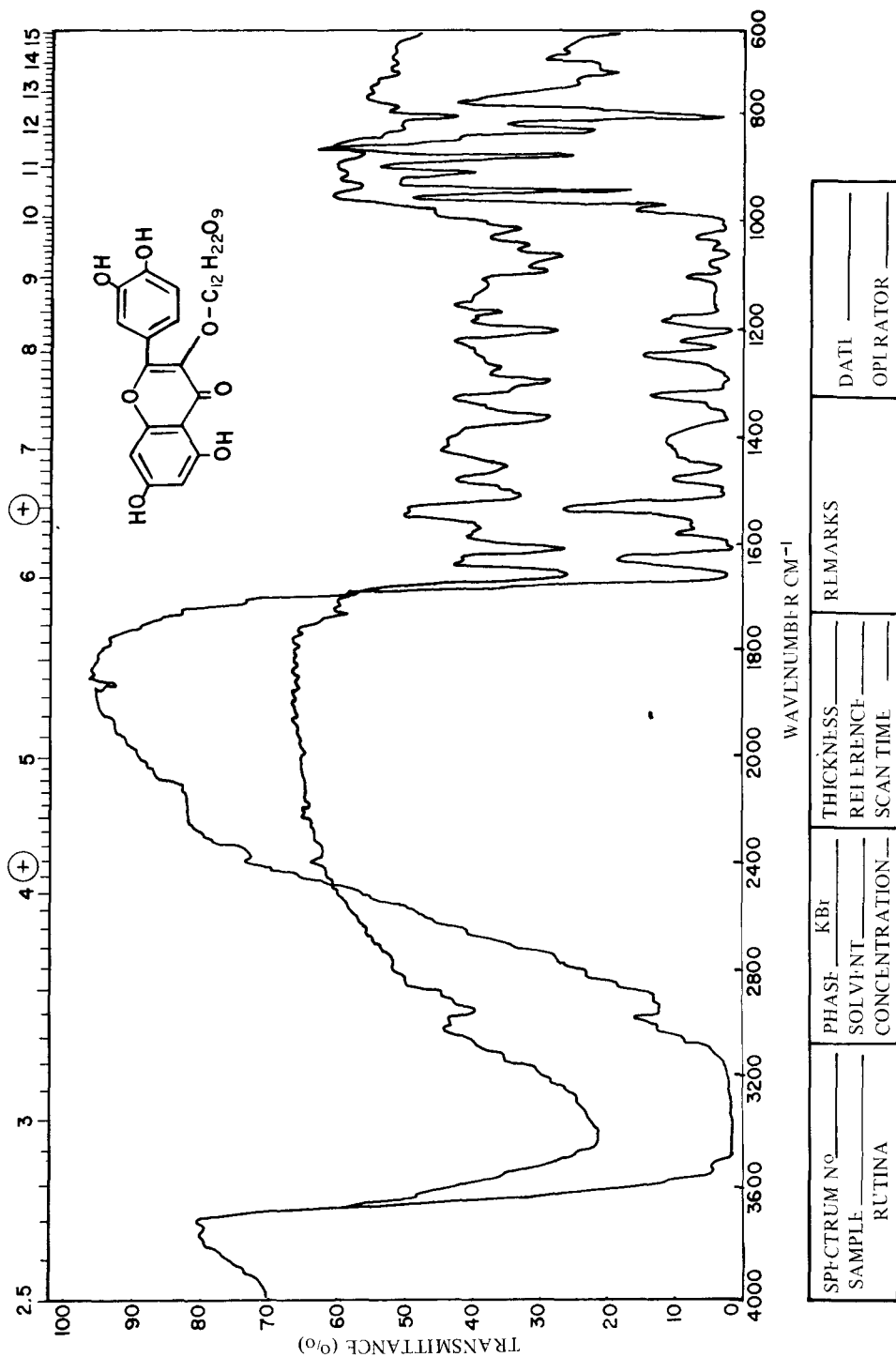


Fig. 27-1. Espectro infrarrojo de la Rutina.

B NARINGINA Y HESPERIDINA DE LA NARANJA

La hesperidina y la naringina se pueden extraer fácilmente en Soxhlet del pericarpio seco de la naranja (*Citrus aurantium* Fam Rutaceae), primero con éter etílico para desgrasarlo y después con etanol. El extracto alcohólico se trata con solución de acetato de plomo, el precipitado se filtra y el filtrado se satura con ácido sulfhídrico. Una vez separado el sulfuro de plomo, la solución se hierve para eliminar el sulfhídrico y se concentra hasta líquido siruposo, el cual se deja reposar en refrigeración. El precipitado se recrystaliza.

La naringina en agua, forma placas de sabor amargas que funden a 83°C, mientras que la hesperidina cristaliza como agujas que funden a 261-263°. Al calentarlos unas 2 horas con metanol ácido clorhídrico (6:1), estos glicosidos se hidrolizan en hesperitina y naringina, respectivamente.

Se determina la pureza del producto por cromatografía de capa fina y se comparan con patrones de referencia, usando placas de sílica GF 254 y el sistema solvente de benceno-ácido acético-agua (125:7:3) y acetato de etilo-metanol-agua (80:15:10). Se observa la fluorescencia bajo luz ultravioleta y se rocían los cromatogramas desarrollados con ácido sulfúrico concentrado.

C. AURANETINA DE LA NARANJA

Dos gramos del pericarpio de la naranja secado al aire, se extraen dos veces con bencina, en frío, durante 24 horas. Luego se extraen 3 veces con éter de petróleo, la primera vez macerando durante 12 horas, y las otras, refluendo por diez horas cada vez. El extracto caliente se concentra, se enfría y se deja en reposo por 24 horas. Un sólido amarillento se deposita, que luego de filtrado se retoma en éter. Esta solución etérica se extrae tres veces primero con una porción de Na₂CO₃ al 5% la cual se desecha, luego con NaOH al 0,5% que también se descarta y finalmente con NaOH al 5%. Así se obtiene la 5-hidroxi-auranetina.

Con P F 125-127°C. Al evaporar la solución etérica remanente se obtiene la fracción neutral de la auranetina, cuyo P F es 139-140°C.

D FLAVONOIDES DEL APIO

500 g de tallo y hojas de apio (*Apium graveolens* Fam Umbelliferae) se extraen con etanol. El extracto se concentra y se filtra en caliente sobre carbón activado. Al enfriarse, una masa gelatinosa se separa de los licores madres, la cual se extrae con éter y luego con acetona fría. La porción insoluble (apínea cruda), disuelta en agua caliente, se lleva a ebullición, añadiéndole, gota a gota, acetato neutro de plomo hasta que se visualice la formación de precipitado. Se filtra en caliente. Al filtrado se le añade, poco a poco solución de acetato básico de plomo hasta que no se forme más precipitado, el cual se recoge por filtración y se suspende en etanol burbujeándosele ácido sulfhídrico y se filtra. El filtrado se lleva a ebullición para eliminar el exceso de sulfhídrico y se concentra. El concentrado se deja en reposo, bajo refrigeración para obtener cristales incoloros de apínea los cuales se recrystalizan en etanol originando agujas de P F 230-232°C.

E. RUIBARBO

1 EXTRACCIÓN DE LA RHEINA

100 g de rizoma puerizado de Ruibarbo (*Rheum officinale* Fam Polygonaceae), se extraen con 750 ml de agua (para cada extracción) durante 3 períodos consecutivos de 1, 1,5 y 2,5 horas. Los extractos combinados se concentran a presión reducida hasta unos 100 ml y al concentrado siruposo se le practica una extracción continua con metil isobutil cetona hasta obtener un líquido casi incoloro, que se agita en un embudo de separación con pequeñas porciones de 25 ml de bicarbonato de sodio al 5% hasta que cese de aparecer el típico color rojizo. El extracto acuoso alcalino se enfría sobre hielo y se acidifica a pH 2, con HCl diluido. El precipitado amorfo obtenido se centrifuga, se lava con agua y se seca.

al vacío. Si se desea una cristalización subsecuente, es necesario remover los pigmentos oscuros con acetona, seguida de ácido acético frío. La sustancia cristaliza como agujas amarillas con P F 326-329° C

2 IDENTIFICACION DE EMODINA, RHEINA y CRISOFANOL

Un gramo de ruibarbo pulverizado se calienta con 5 ml de ácido sulfúrico diluido, por 2 minutos, para hidrolizar los glicósidos, produciéndose agliconas solubles en agua caliente. Filtre la solución caliente, enfríe el filtrado y extraiga con un poco de benceno, agitando suavemente. Siembre la solución en papel Whatman N° 70 y desarrolle al cromatograma con tolueno puro, en cromatografía ascendente. Examine el papel seco a la luz diurna y luz ultravioleta observando los colores de las manchas. Rocíe con una solución de acetato de magnesio en metanol al 0.5% utilizando aire caliente, suavemente, para lograr cambios de colores e incrementar la permanencia de las manchas. Los R_f aproximados para identificación son de 0.9 para el crisofanol, emodina con 0.5 y rehina con 0.0. La cáscara sagrada produce manchas rojas con R_f aproximadamente 0.5 y 0.8 denotando la presencia de emodinas y aloemodinas. La solución de ruibarbo produce manchas amarillas a 0.0 y 0.9 correspondientes a la rheína y al crisofanol.

3 VALORACION DE LAS ANTRAQUINONAS

0.5 g de ruibarbo en polvo se extraen con agitación en una fiola con 10 ml de éter, por dos veces, cada 10 minutos. Se separa el éter y se guarda. Al material contenido en la fiola se le añade 50 ml de H_2SO_4 al 5% y se calienta con reflujo por 30 minutos. Se enfría y se filtra, lavando el residuo. El filtrado, colocado en un embudo de separación, se extrae con 20 ml de éter. La capa etérica se adiciona al éter guardado anteriormente mientras que la capa acuosa se extrae tres veces más con 10 ml de éter cada vez, reuniendo los extractos. Estos se vierten en un embudo de separación y se tratan con 20 ml de NaOH al 10%, se agita, se decanta y se recoge la capa acuosa

en un cilindro de 100 ml; se le agregan otros 10 ml de álcali, se agita y se recoge como anteriormente, se repite por tercera vez y luego se enrasa a 100 ml con agua destilada. Esta solución se compara en el colorímetro con un patrón de emodina pura en solución de NaOH de concentración conocida.

F. ALOEMODINA DEL ALOE O ZABILA

Macere 20 g. de Aloe (Fam. Liliaceae) con 150 ml. de agua destilada y filtre para obtener la porción soluble conocida como aloína. Disuelva 50 g de cloruro férrico en 15 ml de agua destilada y añádalos al filtrado. Refluje la mezcla por 6 horas aproximadamente y filtre. Seque el material recolectado y extraígalo con tolueno hirviendo. Una vez enfriado el extracto toluénico, la aloína emodina cristalizará, como agujas anaranjadas.

Purifique una porción del producto usando la sublimación y observe el punto de fusión de 220-222° C

Verifique el producto usando cromatografía de capa fina de sílica gel y el sistema solvente de acetato de etilo metanol-agua (100:16.5:13.5)

La aloína del Aloe no puede ser dosificada por los métodos clásicos ya que su hidrólisis es muy difícil. Se utiliza la fluorescencia roja anaranjada o amarilla verdosa producida con el borato de sodio y después de la separación cromatográfica sobre papel, se utiliza la densimetría directa de las manchas.

G FLAVONOIDES DE LA CAYENA

200 g de pétalos secos y molidos de Cayena (*Hybiscus sabdariffa*, Fam. Malvaceae), se extraen con etanol durante cinco horas. El residuo de la evaporación del solvente se extrae con éter de petróleo, seguido de éter etílico. Se evaporan ambos solventes y el residuo se guarda en refrigeración por varios días en contacto con etanol. Se separa la hibiscitrina, la cual recrystaliza en etanol diluido, con P F 238-240° C. Se filtra y el filtrado se diluye con agua, se le agrega acetato de plomo para

precipitar los flavonoides; éstos se suspenden en etanol y se tratan con una corriente de ácido sulfhídrico. Se elimina el sulfuro de plomo por filtración y el filtrado se calienta para remover el exceso de ácido sulfhídrico. El residuo siruposo se macera con éter etílico anhidro, apareciendo cristales amarillos de gossitrina, P. F. 181° C, que cristaliza en etanol.

H. KEMFERINA DEL SEN

Las hojas de Sen (*Cassia acutifolia*, Fam. Leguminosae), se tratan con alcohol caliente y el extracto concentrado se diluye con agua y se destila al vapor. El remanente en el balón es un líquido oscuro y una resina verdosa que contiene esteroides, ácidos grasos y materia insaponificable. El líquido acuoso se concentra a presión reducida y el residuo se extrae continuamente con éter. El extracto etérico se acidifica con sulfúrico diluido, separándose un precipitado oscuro, amorfo, constituido por rheína y resinas. Una vez filtrado, éste se alcaliniza con hidróxido de bario. El precipitado separado se extrae varias veces con alcohol amílico y una vez removido el solvente, se retoma el material en etanol caliente, decolorándose con carbón animal. Por enfriamiento la solución deposita gránulos gelatinosos. Añadiendo agua en poca cantidad y conservando la solución en reposo por algunas semanas, se obtienen cristales amarillos de kemferina.

I. ANTOCIANINAS DE ROSAS

Pétalos de rosas rojas (*Rosa damascena*, Fam. Rosaceae), se extraen con metanol conteniendo 2% de HCl, durante 16 horas. Se filtra y el residuo se lava repetidas veces con el solvente para completar la extracción. El pigmento se precipita por adición del triple de su volumen de éter. Este precipitado amorfo y crudo se deja reposar por 24 horas con metanol y ácido acético, para disolver las impurezas, mientras que las cianinas permanecen como microcristales oscuros. El producto se disuelve en agua caliente, se mezcla con un volumen igual de ácido clorhídrico en etanol al 3%. Al enfriarse, se observa la separación de los cristales de cloruro de cianina. Las antocianidinas pue-

den separarse sobre sílica gel, con acetato de etilo-ácido fórmico-ácido clorhídrico 2M (85:6:9). El color de las manchas se desvanece rápidamente. Las antocianinas pueden separarse por CCF, sobre celulosa o una mezcla de celulosa y sílica gel.

J. KEMFEROL Y QUERCETINA DE ROSAS

100 g. de pétalos de rosas amarillas se tratan con etanol caliente. Después de destilar el extracto, el residuo se retoma varias veces con éter de petróleo y luego se hierve por dos horas con ácido sulfúrico al 7%. Se enfría y se extrae varias veces con éter sulfúrico. Los extractos combinados se agitan con solución de bórax al 10% para disolver la quercetina. Esta precipita al añadirle un ácido. Destilado el éter queda como remanente el kemferol. La quercetina tiene un P. F. de 312° C y el kemferol de 275° C.

K. LEUCOANTOCIANIDINA DEL TAMARINDO

Semillas de tamarindo (*Tamarindus indica*, Fam. Leguminosae) se desgrasan con éter de petróleo en frío y luego se desecan al aire para extraerlas de nuevo con éter sulfúrico y subsecuentemente con alcohol en frío. El extracto alcohólico se concentra a presión y el residuo semisólido se extrae con acetato y el etilo. El extracto se deseca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra luego a baja presión. Si se añade éter de petróleo seco, algunas de las impurezas resinosas coloreadas precipitan. La solución se decanta y se le añade más éter de petróleo; la leucoantocianidina precipita como un polvo incoloro el cual puede cristalizarse en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

IX. GLICOSIDOS CIANOGENICOS

1. EXTRACCION:

Los glicósidos cianogénicos pueden aislarse y purificarse mediante el procedimiento general

utilizado para otros glicósidos vegetales, pero es muy importante desactivar las glicosidasas presentes en los tejidos vegetales.

2. DETECCION:

La detección del ácido cianhídrico liberado por la hidrólisis se hace por la técnica de Guignard.

El tejido se coloca en un tubo de ensayo, con una o dos gotas de tolueno y se tritura suavemente con un agitador. El tubo se tapa con un corcho del cual se suspende un papel de picrato; se digiere más o menos por 2 horas a unos 40° C. Si ocurre un cambio de coloración de amarillo a rojizo oscuro indica el desprendimiento de HCN. El cambio de la intensidad del color se correlaciona a la cantidad de HCN presente. Si la reacción es negativa, el tubo debe dejarse a temperatura ambiente por unas 30 horas y luego se reexamina para observar cualquier desprendimiento de HCN de origen enzimático.

3. VALORACION:

Para efectuar la valoración se somete el material vegetal triturado, a la hidrólisis por la emulsina, macerándose con agua en un balón obturado. Después de 24 horas, se destila y se valora el ácido cianhídrico en el destilado por el método de Liebig-Deniges, descrito en las Farmacopeas citadas en el Capítulo 22, Título IV.

X. TIOGLICOSIDOS

Se caracterizan y dosifican los productos de la hidrólisis enzimática o ácida. Para valorar la esencia sulfurada de los granos de mostaza triturados, se maceran con agua en un frasco de tapa esmerilada, por 15 minutos. Se destila, recogiendo el destilado en amoníaco. Se le agrega un exceso de nitrato de plata y después de 12 horas en la oscuridad se filtra y se dosifica el exceso de nitrato de plata contra sulfocianuro de potasio.

DETERMINACION DEL ISOTIOCIANATO DE ALILO

En un balón de 100 ml. se depositan 4 ml., exactamente pesados, de aceite de Mostaza (gen. *Brassica*, Fam. Cruciferae) y se enrasan con alcohol. A 5 ml. de esta solución, en otro balón volumétrico de 100 ml. al cual se le adapta un condensador de reflujo, se le añaden 50 ml. de nitrato de plata 0.1 N y 5 ml. de amoníaco al 10%, reflujo por una hora. Enfríe la mezcla y enrase con agua destilada. Mezcle y filtre a través de papel seco, desechando los primeros 10 ml. de filtrado. A 50 ml. del filtrado subsecuente, acuosamente medidos, agréguele unos 5 ml. de ácido concentrado y 2 ml. de solución de sulfato de hierro amoniacal al 8%. Titule el exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio 0.1 N. Efectúe un blanco, utilizando 5 ml. de alcohol en lugar de la solución del aceite de mostaza. Calcule el porcentaje de Isotiocianato de Alilo, de acuerdo a la siguiente ecuación:

% de Isotiacianato de alilo

$$= \frac{19.832 (V_1 - V_2)}{\text{Peso}}$$

XI. SAPONINAS

Son más o menos solubles en agua, solubles en los alcoholes etílicos y metílico e insolubles en solventes orgánicos no oxigenados. Son de reacción neutra o ligeramente ácida y precipitables por el acetato básico de plomo. La solución acuosa forma espuma por agitación, propiedad que se utiliza para su valoración.

1. DETERMINACION DEL INDICE DE ESPUMA:

En una fiola de 500 ml., 1 g. de la droga cruda se hierven con 50 ml. de agua durante 30 minutos. Se filtra, enfría y se diluye a 100 ml. En una serie de tubos de ensayos de 15 cm. de alto y 15 mm. de diámetro, se miden sucesivamente 1, 2, 3 ... 10 ml. de la decocción y se enrasa el volumen de cada tubo

a 10 ml., con agua destilada. Se agita cada tubo verticalmente, durante 15 segundos, dejando reposar por 15 minutos, midiendo luego la altura de la espuma. Si ésta es de 1 cm. en un tubo dado, la dilución de la droga en ese tubo es el *índice de espuma* buscado. Si por ejemplo se trata del quinto tubo que contiene 5 ml. de decocción al 1%, el índice será = 0.05.

2. CARACTERIZACION DE SAPONINAS y SAPOGENINAS:

El tejido vegetal seco se hidroliza con HCl durante unas 5 horas, neutralizando luego. Se extrae con éter de petróleo y el extracto se lleva a sequedad; el residuo se disuelve en cloroformo y se determina su espectro IR. La misma solución es luego concentrada y sometida a CCF sobre sílica gel utilizando sistemas como acetona-hexano (4:1) y cloroformo-tetracloruro de carbono-acetona (2:2:1). Las sapogeninas se detectan como manchas púrpuras si las placas se rocían con cloruro de antimonio en HCl concentrado, calentando a 110° C por 10 minutos. Las saponinas debido a sus uniones glicosídicas, son mucho más polares que las sapogeninas y son más fácilmente separables por cromatografía de papel o CCF en celulosa. Sin embargo, la CCF en sílica gel se logra con sistemas tales como butanol saturado con agua o cloroformo-metanol-agua (13:7:2).

A. SAPONINAS DE LA ZARZAPARRILLA

100 g. de zarzaparrilla (gen. *Smilax*, Fam. Liliaceae), se calientan por 10 horas con unos 400 ml. de agua. La mezcla se filtra al vacío y se lava con varias porciones de agua caliente a manera de obtener un volumen total de 400 ml. de extracto acuoso para concentrarlo hasta unos 150 ml. (utilice alcohol amílico para prevenir espuma). Mezcle este concentrado con unos 700 ml. de tetrahydrofurano y supersature la mezcla, mientras se calienta a 40° C, con Na₂SO₄ anhidro. Colecte la capa separada de tetrahydrofurano, seque sobre sulfato de sodio anhidro y recupere el

solvente por destilación. Chequee el residuo para la presencia de saponinas.

XII. ACTIVIDAD DE LA FENOL-OXIDASA

Esta enzima produce manchas oscuras en las frutas: Su actividad puede demostrarse aplicando gotas de una solución de catecol al 0.1% sobre el tejido vegetal recientemente cortado, observándose el oscurecimiento de dicha zona.

El experimento se lleva a cabo utilizando una preparación enzimática preparada triturando 20 g. de papa con arena, en un mortero, en presencia de 100 ml. de una solución de fluoruro de sodio 0.05M. La pasta resultante se cuele a través de muselina y el filtrado se usa como fuente de la difenol oxidasa.

- Acción enzimática: Prepare 5 tubos de ensayo que contengan los elementos según la Tabla 27-3; agítelos a intervalos de 5 minutos. Observe la reacción cada 5 minutos, registrando la formación de color. Haga un gráfico de sus resultados.
- Efecto de la temperatura: Prepare series de tubos de control y experimental, tubos (1) y (2), como para el experimento anterior, pero incube cada par, a diferentes temperaturas, yendo desde agua helada hasta agua caliente. Registre los cambios de color y grafique sus resultados. Especifique la temperatura a la cual la actividad enzimática decae.
- Efecto del pH: Prepare un rango de buffers fosfato-citrato que vayan desde pH 4 a pH 8 y añada 1 ml. de cada buffer a 1 ml. de la solución enzimática, seguido de 1 ml. de solución de catecol. Observe la reacción como lo hizo en los casos anteriores; determine el pH máximo necesario para que la enzima actúe.
- Especificidad del substrato: Utilizando substratos fenólicos distintos al catecol: resorcinol, hidroquinona, pirogalol, p-feniléndiamina y fenol común (todos 0.01 M), investigue la rata de reacción y la coloración producida. Trate de correlacionar la estructura molecular con la actividad de la difenol-oxidasa.

e) Acción de los inhibidores enzimáticos: Utilizando el ensayo básico catecol-difenol oxidasa, trate de investigar el efecto de la

adición de varias sustancias inhibidoras a diferentes concentraciones: ácido ascórbico, bisulfito de sodio, cisteína, etc.

TABLA 27-3

ACTIVIDAD DE LA FENOLOXIDASA

Tubo	Preparación Enzimática	Agua	Substrato Fenólico (Catecol 0.01 M)
1	2 ml.	1 ml.	0 (control)
2	2 ml.	0 ml.	1 ml.
3	1 ml.	1 ml.	2 ml.
4	1 ml.	0 ml.	2 ml.
5	0.5 ml.	1.5 ml.	1 ml.

CAPITULO 28

EXTRACCION,
ANALISIS
Y
CARACTERIZACION
DE
ALCALOIDES



Una taza de café, tiene efecto tónico y estimulante, sobretodo en estados de depresión anímica y somnolencia. Sin embargo, su excesivo consumo acarrea trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso.

I. DETECCION DE ALCALOIDES

Debido a que los alcaloides están en los tejidos vegetales como sales solubles, su aislamiento con agua acidulada produce un extracto que puede ser ensayado directamente con los reactivos precipitantes de alcaloides. Sin embargo, la presencia en dicho extracto de materiales capaces de dar resultados falso-positivos (proteínas, bases cuaternarias, aminoxidasas, betaínas, colina, purinas, algunos carbohidratos, taninos, sales amoniacales y ciertos glicósidos) hace necesario buscar un procedimiento de purificación para que los resultados obtenidos tengan validez.

Un procedimiento para la detección de alcaloides consiste en añadir un álcali directamente a la muestra vegetal pulverizada, seguido de la extracción con un solvente orgánico apropiado. Este extracto puede purificarse o puede ser ensayado directamente; algunos mililitros del mismo se absorben en papel de filtro, dejándose secar y se rocían con un reactivo general de alcaloides.

II. ENSAYOS DE CAMPO

Cuando se buscan especies botánicas en áreas distantes del laboratorio de análisis, se acostumbra efectuar los "tests" de campo. Se han propuesto varios, pero merecen citarse los dos siguientes:

1. Se impregna una tira de papel Whatman con un reactivo alcaloidal (p. ej. Dragendorff) y se deja secar. Al tejido vegetal se le hace una incisión para que el líquido celular caiga en el papel. Se producirá un color característico anaranjado, en caso positivo. Cuando la savia está pigmentada el color puede enmascarse; entonces se recomienda observar el papel 30 segundos después de haber aplicado la muestra.
2. Algunos investigadores han descrito un método que utiliza un equipo sencillo. La operación consiste en tomar unos 5 g. del tejido vegetal fresco, triturarlos en un mortero con arena y suficiente cloroformo como para hacer una papilla. Se mezcla con NH_4OH por un minuto y luego se filtra, recogiendo el extracto en un tubo de ensayo, donde se le trata con gotas de H_2SO_4 2N, agitando. A dos gotas de este extracto ácido se le aplica la prueba de Mayer.

III. REACTIVOS ALCALOIDALES

Hay dos categorías de reactivos alcaloidales: de precipitación y de coloración. Debido a su sensibilidad variable y a que no son exclusivos para detectar alcaloides, muchos investigadores utilizan hasta cinco reactivos distintos para ensayar cada muestra y sólo reportan positividad cuando obtienen precipitados con todos ellos. La mayoría de estos reactivos precipitantes detectan alcaloides sólo en solución ácida (consultar Apéndice F).

Dependiendo principalmente de su carácter químico, se han clasificado los reactivos precipitantes, así

- 1 Los que forman productos de adición insolubles a través del nitrógeno las sales de metales pesados en los reactivos de Mayer, Valser y Dragendorff
- 2 Los que reaccionan con compuestos básicos para formar sales insolubles ácido silicotúngstico, ácido fosfotúngstico y ácido fosfomolibdico
- 3 Aquellos que reaccionan con los alcaloides para formar precipitados reactivos de Wagner y Bouchardat

IV. EXTRACCION GENERAL DE LOS ALCALOIDES

En el proceso de la extracción de alcaloides el primer problema que enfrentamos es separarlos del material no alcaloidal. La mayoría de las plantas no biosintetizan un alcaloide único, sino varios relacionados en su estructura molecular. Como cada alcaloide tiene solubilidad variable según el solvente utilizado y según su valor de pK_a y la facilidad de cristalización, las técnicas extractivas también son diferentes. Sin embargo, la extracción de los alcaloides totales en una especie botánica dada puede seguir un procedimiento general que se fundamenta en la naturaleza alcalina de la mayoría de estos compuestos, sus consiguientes habilidades para formar sales con ácidos y en las solubilidades relativas. Si la materia vegetal es rica en grasas, éstas deben removerse mediante una extracción preliminar con éter petróleo.

Los procedimientos más comunes para extraer alcaloides son los siguientes

A EXTRACCION ALCOHOLICA

El material vegetal se extrae con alcohol por varias horas. El extracto (material alcaloidal y no alcaloidal) se concentra a un pequeño volumen y este concentrado se acidifica a pH 1 a 2 para formar las sales alcaloidales. Se deja reposar a temperatura ambiente por cierto tiempo y luego se refrigera por tres días para permitir la separación de cualquier material resinoso. La solución acuosa sobrenadante,

clara, se decanta y se filtra a través de papel (o de carbón en caso de que sea necesario decolorar). Se trata con 50 ml de NH_4OH al 5% conjuntamente con 50 ml de éter sulfúrico. Al separarse ambas capas, la amoniacal se reserva para su estudio posterior. La capa etérea (alcaloides terciarios) se extrae con 10 ml de HCl al 5%, para llevar los alcaloides al estado de clorhidratos, extracción que se repite para hacerla completa. Los extractos ácidos combinados se alcalinizan con NH_4OH al 5% y se retoman con cloroformo. La capa cloroformica se separa y se destila. El residuo alcaloidal se pesa y se conserva en desecador.

B MACERACION y EXTRACCION ETÉRICA

El material pulverizado se humedece con amoníaco diluido o solución de carbonato de sodio y luego se macera alrededor de una hora con suficiente cantidad de éter o cloroformo. El macerado y el solvente se transfieren a un aparato de extracción continua y se opera por varias horas. El extracto filtrado se transfiere a un embudo de separación donde se agita con varias porciones de una solución acuosa de un ácido mineral, como H_2SO_4 al 1%, HCl al 5% o también con un ácido orgánico, como tartárico al 2%. Como se dijo anteriormente, es necesario considerar los valores del pK_a cuando se efectúan estas extracciones de modo que se trabaje con la concentración adecuada de ácido para convertir las bases en sus sales respectivas.

Un reactivo precipitante (p. ej. S. R. de Mayer) se utiliza para detectar si la última porción ácida ha extraído toda la porción alcaloidal presente en el cloroformo o el éter.

Un periodo de reposo de diez minutos es necesario para la completa separación de las dos fases después de cada agitación, ya que el extracto acuoso ácido puede contener algunas pequeñas cantidades de solvente orgánico.

Las soluciones acuosas ácidas alcaloidales en un embudo de separación se cubren con una cantidad apropiada del mismo solvente orgánico que se está utilizando y se le añade poco a poco amoníaco al 10% para alcalinizar a un pH especificado. La extracción se lleva a cabo por agitación en embudos de separación.

ción con diversas porciones del solvente orgánico inmiscible, o también de manera continua en el extractor líquido-líquido. La alcalinidad libera las bases, que pasan al solvente orgánico.

Aún cuando se permita una buena separación de ambas fases en el embudo, el extracto orgánico obtenido no está libre de agua. Esta se remueve agitando suavemente la capa orgánica en un balón con una pequeña cantidad de sulfato de sodio anhidro (dos gramos por cada porción de 50 ml. de extracto etérico u 80 ml. de extracto clorofórmico) durante una media hora. Luego se filtra a través de papel seco, y este filtrado se vuelve a agitar con otra cantidad de sulfato de sodio similar a la anterior y se coloca en un desecador al vacío sobre cloruro de calcio anhidro durante la noche, para refiltrar al día siguiente. El solvente puede removerse por destilación en un rotaevaporador. El residuo, mezcla de los alcaloides totales, se pesa y se guarda para su posterior estudio.

C. EXTRACCION ACETICA

El material vegetal se macera con ácido acético al 10% en etanol, por unas cinco horas. Concentrado el extracto a $\frac{1}{4}$ del volumen original se precipitan los alcaloides por adición, gota a gota de amoníaco concentrado. El precipitado se centrifuga y se lava con NH_4OH al 1%, disolviendo el residuo en etanol o clorformo. Una parte alícuota se destina para cromatografía en papel buferizado con citrato de sodio en n-butanol-ácido cítrico. Otra parte alícuota se cromatografía sobre sílicagel G, en metanol- NH_3 concentrado (200:3). La presencia de alcaloides se detecta mediante la fluorescencia al UV y por aplicación de reactivos generales de alcaloides. Se confirma la presencia de un alcaloide en particular midiendo el espectro de UV de la muestra disuelta en ácido sulfúrico 0.1M.

V. DIFICULTADES QUE SE PRESENTAN

Con respecto a los métodos generales de extracción de alcaloides, se han reportado ciertas dificultades a enfrentar:

1. Algunas plantas contienen principios lábiles no básicos que en el proceso de extracción con soluciones amoniacaes pueden producir compuestos nitrogenados (pseudo - alcaloides).
2. Hay especies que contienen alcaloides susceptibles de ser modificados en su estructura por reactivos ácidos.
3. Muchas bases nitrogenadas que no tienen su nitrógeno heterocíclico (protoalcaloides) no reaccionan con los agentes precipitantes. Igualmente, si no se toman precauciones puede fracasar en determinar los alcaloides cuaternarios. Es recomendable que cuando un extracto vegetal ácido se trate con álcali para luego extraerlo con un solvente orgánico, tanto la capa acuosa como la orgánica deben ser ensayadas para la presencia de alcaloides.
4. La selección adecuada de los órganos de la planta para los ensayos es muy importante; p. ej., en las Compuestas, los alcaloides se encuentran preferentemente cerca de las terminaciones florales; en las Apocináceas, generalmente se concentran en la raíz o la corteza del tallo.
Hay plantas que después de ser almacenadas por algún tiempo pierden gran porcentaje de su contenido alcaloídico, mientras que otras pueden descomponerse por la molienda.
5. Los solventes orgánicos no son completamente insolubles en agua; por ejemplo, el éter se solubiliza doce veces en su volumen de agua a 25° C. Este inconveniente se subsana extrayendo repetidas veces con varias pequeñas porciones de solventes en vez de una única porción total. (Ver Cap. 24).
6. Cuando se agitan las dos fases inmiscibles pueden formarse emulsiones. Esto se evita agitando suavemente, con rotación e inversión del embudo, sin imprimirle brusquedad. En caso de que aún así se forme la emulsión, ésta puede romperse mediante uno de estos procedimientos: a) agitación suave con un agitador; b) adición de gotas de alcohol; c) adición de unos miligramos de NaCl o Na_2SO_4 anhidro; d) adición de ácido si la mezcla es alcalina o adición de álcali si la mezcla es ácida.

VI. ESTIMACION CUANTITATIVA

A VOLUMETRIA

Generalmente la dosificación de alcaloides se realiza con una titulación acidimétrica re tomando el residuo alcaloidal con un exceso de ácido titulado (generalmente clorhídrico o sulfúrico 0,1N). Se determina el exceso de acidez en presencia de un indicador apropiado según la fuerza iónica del alcaloide titulado. El rojo de metilo es frecuentemente empleado. Se utiliza un coeficiente según el peso molecular del alcaloide principal. Se puede también hacer una titulación en medio no acuoso con ácido perclórico 0,1N en solución en ácido acético anhidro (indicador, violeta cristalizado) lo que da una variación más neta con las bases débiles. Valoraciones de este tipo figuran en las Farmacopeas.

B GRAVIMETRIA

El residuo de alcaloides totales obtenido, puede ser pesado. Este procedimiento se utiliza en el caso de la cafeína extraída de las nueces de Cola y de las hojas de Té, como también para la colchicina del Cólchico.

Cuando el contenido alcaloidal de una droga es pobre, la valoración mediante pesada directa de las bases no es una técnica aconsejable, ya que la proporción de impurezas arrastrables es relativamente importante.

Si se desea formar derivados de peso molecular elevado, como silicotungstatos, a la solución acuosa ácida alcaloidal se le agrega un exceso de solución de ácido silicotúngstico al 5%. El precipitado blanco formado es recogido, lavado, secado y calcinado. Se pesa finalmente una mezcla de anhídrido tungsténico y de Silicio ($\text{SiO}_2 \cdot \text{TuO}_3$). Un coeficiente, determinado experimentalmente para cada alcaloide puro, permite transformar el peso de la base alcaloidal. A pesar de las purificaciones que se hacen en el transcurso de la extracción, la valoración gravimétrica da cifras altas en razón de las impurezas arrastradas.

C COLORIMETRIA

Se prefiere por su gran sensibilidad, cuando el contenido alcaloidal es pobre. La absorción selectiva a ciertas longitudes de onda en las regiones visibles y ultravioletas se asocia con la presencia de grupos cromóforos dentro de la molécula. No todos los alcaloides contienen éstos (como son los alcaloides de la pirrolidina, la higrina y los del grupo de la piperidina) y por consiguiente no exhiben una absorción selectiva en el rango de los 200 a 800 μ . Grupos aromáticos cromóforos simples están presentes en algunos alcaloides y absorben selectivamente a longitudes de ondas relativamente cortas (230 y 300 μ) como p. ej. atropina, cocaína y nicotina.

Otros grupos contienen grupos cromóforos más complejos como p. ej. la quinolina y los fenantrenicos. Algunos alcaloides absorben luz en la región visible, tales como serpentina y sanguinarina.

Los métodos colorimétricos se emplean antes que los espectrofotométricos. Como la mayoría de los alcaloides y sus sales son incolores, para su determinación cuantitativa se pueden preparar sales complejas coloreadas. De esta manera para valorar los alcaloides indólicos se utiliza la coloración azul violacea obtenida con el p-dimetilaminobenzaldehído en medio sulfúrico y el color rojo con la vanilina en ácido clorhídrico concentrado. El primero ha sido extensamente usado en los análisis cuantitativos del ergot y los últimos con la reserpina.

Los estéres del ácido trópico producen un intenso color azul violeta (λ_{max} 555 μ) cuando se tratan con ácido nítrico fumante, seguido por la disolución del residuo en acetona anhidra y adición de hidróxido de potasio en metanol (reacción de Vitali-Morin). La valoración de la morfina en opio, utilizando cromatografía de adsorción se acompaña también con las reacciones coloreadas producidas con el reactivo de Folin específica para morfina y no para el resto de alcaloides del opio.

Muchos alcaloides forman con colorantes ácidos compuestos de adición que pueden descomponerse con un alcalí y la solución coloreada puede determinarse espectrofotométricamente.

tricamente. Los alcaloides tropanicos forman sales con el verde de bromocresol y el azul de bromotimol, el anaranjado de metilo con la emetina, reserpina y atropina, el azul de bromofenol con la reserpina. También se utiliza el yodo para la producción de compuestos coloreados con alcaloides.

La espectroscopía infrarroja se ha aplicado más a los problemas de autenticidad y estructura que a los de análisis cuantitativo.

D METODOS ESPECIFICOS

En los metodos generales se dosifican globalmente los alcaloides totales que pueden tener actividad fisiologica muy disímil. Muchas veces es necesario dosificar el alcaloide más activo, en particular.

De una manera general, después de aislar por cromatografía o por electroforesis sobre papel se puede dosificar separadamente cada alcaloide por metodos muy sensibles colorimétricos o espectrofotométricos ya que generalmente se trabaja con miligramos de sustancia. Se puede tambien evaluar las manchas directamente por densimetría.

Finalmente en algunos casos los ensayos fisiologicos complementan la dosificación fisico-química cuando se trata de alcaloides de estructura vecina pero de actividad farmacológica diferente.

Para el contenido de morfina en el opio se aprovecha su solubilidad en el agua de cal y la insolubilidad del resto de las bases en esas condiciones. La morfina es luego precipitada por el amoníaco.

En la Ipecacuana se titulan los alcaloides no fenólicos después de haber destruido la brucina por oxidación nítrica.

En la Rauwolfia se dosifican las bases débiles "reserpínicas", separadamente, utilizando la solubilidad de sus sulfatos en el cloroformo. Luego de varias purificaciones se realiza una valoración colorimétrica (coloración amarillo verdosa con el nitrito de sodio).

Con la corteza de Quina es preferible dosificar la quinina individualmente utilizando la fluorescencia (después de separar bajo la for-

ma de tartrato insoluble) o determinando el poder rotatorio (Ver Cap. 28).

E ERRORES QUE SE COMETEN EN LA VALORACION TOTAL

Entre otras, las siguientes son causas de resultados erroneos.

- Incompleta extracción de los alcaloides de la muestra,
- Perdida de solvente y de sustancias extraídas
- Imperfecta separación de las fases inmiscibles
- Descomposición de los alcaloides,
- Uso de un indicador inadecuado,
- Ineficiente manipulación a través del proceso, y
- Deficiente limpieza del material de vidrio utilizado.

VII CROMATOGRAFIA DE ALCALOIDES UTILIZADOS COMO FARMACOS

Hay reactivos que detectan los núcleos alcaloidales fundamentales y son susceptibles de ser aplicados a cromatogramas en papel o en placas de sílica gel.

SISTEMAS DE SOLVENTES A UTILIZAR

Solvente 1 n butanol - ácido acético - agua (100:10: saturación)

Solvente 2 metil etil cetona saturada con agua y 1-3% de metanol

Solvente 3 acetato de etilo piridina agua (7,5:2,3:1,65)

Temperatura de desarrollo 20° C

NUCLEO DE LA PIPERIDINA

Cromatograma ascendente.

REVELADOR:

Reactivo de Dragendorff recientemente preparado.

En la placa, luego de rociar el reactivo, aparece la Arecolina tardando en revelarse varias horas la Coniina.

PAPEL			PLACA	
	Solv. 1 Rf.	Color	Solv. 1º Rf.	Color
CONIINA	0,43	Rosa violáceo	0,80	Anaranjado
ARECOLINA	0,43	Anaranjado	0,55	Anaranjado

NUCLEO DE LA PIRIDINA

Cromatograma ascendente, papel.

REVELADOR:

Solución al 10% de p-amino acetofenona

en alcohol, la cual se asperja sobre el cromatograma previamente expuesto a los vapores de bromo cianógeno.

	1ª Dim. Solv. 1 Rf.	1ª Dim. Solv. 3 Rf.	U. V.	Revelador
Acido Nicotínico	0,59	0,13	Rosa-carmesí	Anaranjado
Acido Isonicotínico	0,50	0,57	Verde gris	Naranja pálido
Nicotina	0,40	0,61	Rosado	Anaranjado

NUCLEO DEL TROPANO

Cromatograma ascendente.

REVELADOR PARA PAPEL:

Reactivo de Dragendorff recientemente preparado.

REVELADOR PARA PLACAS:

Reactivo de Vitali.

Sobre el cromatograma efectuado en pla-
482

cas y una vez seco, se rocía ácido nítrico concentrado de densidad 1,40; se evapora a sequedad, se enfría y se repite la nitración, un total de seis veces. A continuación, sobre la lámina fría se rocía acetona hasta humedecer bien, e inmediatamente, solución recientemente preparada de KOH al 10% en metanol. Al cabo de algunos instantes aparecen manchas de color violeta.

Es posible efectuar reacciones diferenciales,

al raspar la zona de la placa en la cual se encuentra un alcaloide y sobre este raspado

efectuar al reaccion de Vitali o alguna otra adecuada

PAPEL			PLACA		
	Solvente	Rf	Color	Rf	Color
ATROPINA	1	0 62	Anaranjado	0 68	Violeta
HIOSCINA	1	0 50	Anaranjado	0 68	Violeta
HIOSCIAMINA	1	0 66	Anaranjado	0,68	Violeta
HOMATROPINA	1	0 58	Anaranjado	----	-----

NUCLEO DEL FENANTRENO

Cromatograma ascendente papel
REVELADOR

Sol C Carbonato sodio seco 10 g
Agua 100 ml

Reactivo de Carcano preparado en la siguiente forma

Sol A Nitrito de sodio 2 g
Agua 100 ml

Sol B Acido sulfanílico 1 g
Acido clorhidrico 5 ml
Agua 100 ml

La mezcla se prepara en el momento de su uso

La reaccion de coloracion es mas rapida y nitida si se expone primero el cromatograma a los vapores de yodo y una vez evaporado este se rocia el reactivo apareciendo las manchas sobre fondo amarillo

	1 Dimension Solvente 1 Rf	2 Dimension Solvente 3 Rf	Color
APOMORFINA	0,55	0 94	Verde gris
CODEINA	0,43	0 66	Rojizo
DIONINA	0 55	0 77	Rosado intenso fugaz
HEROINA	0,59	0 88	Rosado muy lento
MORFINA	0,34	0 62	Rojo

NUCLEO DE LA QUINOLEINA Y OXIQUNOLEINA

Cromatograma ascendente, papel.

REVELADOR: Ferricianuro de potasio, modificado en la siguiente forma:

Sol. acuosa de ferricianuro de potasio al 5% 10 ml.
 Acido Acético glacial 2,50 ml.
 Acido sulfúrico al 20% 2 ml.

	1ª Dim. Solv. 1	2ª Dim. Solv. 3	U. V.	Revelador + U. V.
CINCONINA	0,71	0,65	-----	Absorción
QUINIDINA	0,75	0,73	Azul muy pálido	Azul
QUININA	0,74	0,80	Azul	Azul intenso

NUCLEO DE LA ISOQUINOLINA

Cromatograma ascendente, papel

REVELADOR: Reactivo nitroso sulfúrico. { Solución acuosa de nitrito de sodio al 10%
 Mezcla que se prepara en el momento de su uso. { Acido sulfúrico diluido al 20%.

	1ª Dim. Solv. 1 Rf	2ª Dim. Solv. 3 Rf	U. V.	Revelador + U. V.
BERBERINA	0,54	0,29	Amarillo	Amarillo
COLCHICINA	0,75	0,61	Amarillo sucio	Café
EMETINA	0,53	0,45	Celeste	Turquesa pálido
PAPAVERINA	0,63	0,95	Naranja	Verde-amarillento
YOHIMBINA	0,66	0,41	Turquesa	Turquesa

NUCLEO DEL INDOL

Cromatograma ascendente, papel.

REVELADOR: Sol. de Ferricianuro de potasio al 5% 10 ml.
 HCl concentrado 2 ml.

Acido sulfúrico al 20% 1 ml.

Se rocía y se deja secar a temperatura ambiente; al cabo de unas dos horas se visualiza la brucina, después la fisostigmina y por último la esticnina.

	Solvente	Rf	Solvente	Rf	Revelador	U. V.
BRUCINA	1	0,57	2	0,67	Pardo-rojizo	Café
FISOSTIGMINA	1	0,62	2	0,80	Violáceo	---
ESTRICNINA	1	0,67	2	0,75	Anaranjado	Café

NUCLEO DEL IMIDAZOL

Cromatograma ascendente, papel y placa.

REVELADOR:

Sol. acuosa fresca de nitroprusiato de sodio al 5%.

Sol. acuosa de hidróxido de sodio al 10%.

Se asperja con esta mezcla: se deja en reposo por 10 a 15 minutos, y luego se rocía con ácido clorhídrico al 15%.

PAPEL			PLACA		
	Solvente	Rf	Color	Rf	Color
PILOCARPINA	1	0,64	Violeta	0,40	Violeta
HISTIDINA	1	0,04	Violeta pálido fugaz	0,16	Violeta pálido fugaz
HISTAMINA	1	0,0	Azul fugaz	0,0	Azul fugaz

NUCLEO DE LA PURINA

Cromatograma ascendente, papel.

REVELADOR I:

Sol. acuosa de nitrato de plata al 2%.

Sol. acuosa de dicromato de sodio al 5%.

Se asperja con la solución de nitrato de plata y luego de 5 a 10 minutos, con la solución de dicromato; al cabo de 30 a 5 minutos las manchas toman un tinte amarillento.

REVELADOR II:

Sol. acuosa de hidróxido de sodio al 10%.

Sol. acuosa de nitroprusiato de sodio al 10%.

Sol. acuosa de ferricianuro de potasio al 10%.

Esta mezcla en volúmenes iguales, se diluye con tres volúmenes de agua, empleándose después de media hora (se conserva en refrigerador).

REVELADOR III:

Solución acuosa de ferricianuro de potasio al 1%.

Solución acuosa de cloruro férrico al 1%.

Se mezclan volúmenes iguales en el momento de usar el reactivo.

La Cafeína aparece después de calentar suavemente el cromatograma; la Teobromina aparece en los cromatogramas como una mancha alargada que va desde el origen hasta dos tercios del frente.

	Solvente	Rf.	Revel. I	Revel. II	Revel. III
TEOFILINA	1	0,62	Blanco con fondo café rojizo	Azul Celeste	Azul
CAFEINA	1	0,68	" "	-----	Café
TEOBROMINA	1	---	" "	-----	---

CCF sobre sílica gel, corrida con Metanol- NH ₄ OH (200:3)			
ALCALOIDE	Rf.	Banda max. (nm) en H ₂ SO ₄ 0.1M	U. V.
ATROPINA	0,18	258	Absorbe
BERBERINA	0,07	228	Amarillo-fluorescente
CODEINA	0,35	284	Absorbe
CONIINA	0,26	268	Invisible
ESTRICHINA	0,22	254	Absorbe
MORFINA	0,34	284	Absorbe
NICOTINA	0,57	260	Absorbe
QUININA	0,52	250	Azul intenso
TEBAINA	0,41	284	Absorbe

VIII. OPIO Y SUS ALCALOIDES

ENSAYO PRELIMINAR

Después de triturar el polvo de opio con agua y glicerina, el filtrado debe tener color rojo, olor viroso y reacción francamente ácida.

Este líquido se divide en dos porciones:

- Una parte se diluye con agua y se trata con gotas de cloruro férrico; debe tomar color rojo intenso, que persiste aún después de añadir algunas gotas de HCl (reacción del ácido mecónico).
- A la otra fracción se le ensaya la presencia de alcaloides, mediante cualquier reactivo general.

IDENTIFICACION DE LOS ALCALOIDES DEL OPIO

Alcaloide	Coloraciones con S. R. de Marquis	Coloraciones con Sol. neutra de FeCl ₃	Coloraciones con Dióxido de Selenio al 5%
Morfina	Violeta	Azul (palideciendo por calentamiento)	Azul-verdoso-verde-grisáceo
Codeína	Violeta	Incoloro	Azul-verdoso-Amarillo-verdoso-marrón
Tebaína	Rojo-anaranjado	-----	Verde-marrón-anaranjado
Papaverina	Azul-violeta-marrón-verdoso	-----	Gris que se decolora
Noscapina	Azul-violeta-rápida decoloración	-----	Verde-anaranjado

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

25 g. de sílica gel G y 50 ml. de agua se agitan pr 30 segundos y luego se esparcen sobre placas cromatográficas. Las muestras de alcaloides se disuelven en cloroformo y el desarrollo se efectúa con uno de los dos sistemas siguientes:

- Cloroformo-acetona-dietilamina (5:4:1);
- Xileno-metilcetona-metanol-dietilamina (20:20:3:1).

Las placas desecadas se examinan al UV y luego se rocían con el reactivo de Dragendorff modificado.

Los Rf de los alcaloides en ambos sistemas (a) y (b) son respectivamente: morfina 0.10 y 0.12; codeína 0.38 y 0.26; tebaína 0.65 y 0.45; papaverina 0.67 y 0.59 y noscapina 0.72 y 0.74.

CROMATOGRAFIA Y COLORIMETRIA DE LA MORFINA

Adsorbente:

Sílica gel HF, activada a 120° C por 1 hora.

Reactivos:

Amoníaco líquido aprox. 10% (0,96), grado reactivo.

Alcohol etílico absoluto, grado reactivo.

Alcohol isopropílico, grado reactivo.

Sílica gel HF₂₅₄seg. Stahl, para cromatografía en capa fina.

Morfina clorhidrato, polvo USP.

Acetona, grado reactivo.

Metanol, grado reactivo.

Trietilamina para síntesis.

Nitrito de sodio crist., grado reactivo.

Soluciones:

Reactivo de nitrito: 2 g. de nitrito de sodio se disuelven en agua hasta 100 ml.

Acido clorhídrico 0,2N.

Patrón de morfina:

Una cantidad de cloruro de morfina correspondiente a 0,1 g. de morfina se disuelve en metanol, hasta 100 ml.

Solución de ensayo:

En una balón aforado de 100 ml. se humedece 1 g. de opio en polvo con 3 ml. de etanol, 1 ml. de solución de amoníaco al 10% y 50 ml. de isopropanol-cloroformo (10:30). Se tapa el balón, y se agita durante 30 minutos; se completa con la solución reactivo hasta la señal de enrase.

Esquema de Aplicación:

La placa cromatográfica (20×20 cm.) se divide en cinco bandas de 3 cms. de ancho

cada una, dejando libres 2,5 cm. en los bordes.

Las soluciones de ensayo y la solución patrón se aplican en estrías con micropipetas.

Banda 1ª: 50 ul de solución patrón (50 ug de morfina).

Banda 2ª: 100 ul de extracto de ensayo.

Banda 3ª: 100 ul de solución patrón (100 ug de morfina).

Banda 4ª: 100 ul de extracto ensayo.

Banda 5ª: 150 ul de solución patrón (150 ug de morfina).

Revelado:

En la cámara de revelado, revestida de papel de filtro, se ponen 100 ml. de eluyente cloroformo-acetona-metanol-trietilamina (30:40:10:20).

Inclinando la cámara se humedece con eluyente el papel de filtro; se cierra y se equilibra durante unos 30 minutos. Luego se deposita la placa y se desarrolla hasta una altura de 14 cm. (medida desde la línea basal).

Identificación:

Después de dejar secar la placa, se marcan las zonas de morfina bajo la lámpara de U.V. de onda corta ($\lambda_{\max}=254 \text{ nm}$).

Valoración:

Las zonas marcadas se separan de la placa mediante la técnica de raspado, y se coloca cada una en un matraz aforado de 10 ml.; se agregan 3 ml. de ácido clorhídrico 0,2N y se agita bien, seguido de 2 ml. de solución de nitrito de sodio al 2%, reposando 15 minutos. A continuación se alcaliniza con 3 ml. de amoníaco al 10%, y se completan los matraces con agua hasta la señal de enrase.

Las extinciones de las soluciones de los alcaloides separados de la sílica gel se comparan con agua en un espectrofotómetro, a 470 nm. o en un fotómetro, con celda de 2 cm., utilizando un filtro adecuado. De la curva de contraste trazada con las extinciones de los valores patrones se deduce el contenido en morfina.

IX. ALCALOIDES DE SOLANACEAS

EXTRACCION

Coloque aproximadamente 2 g. de hojas de *Datura stramonium*, o *Atropa belladonna* o *Hyoscyamus niger*, pulverizados, en un tubo centrífuga taponado, de 50 ml. Agregue 2 ml. de etanol al 95% y 1.5 ml. de hidróxido de amonio al 10% y mezcle. Agite ocasionalmente por un mínimo de 15 min. Agregue 10 ml. de una solución de n-butanol-benceno. Agite vigorosamente por 2 min. y centrifuge el material por un mínimo de 3 min. a 1.500 rpm. Cuidadosamente extraiga el líquido flotante que contienen las bases de alcaloides libres y colóquelo dentro de un pequeño embudo separador. Agregue 8 ml de ácido sulfúrico 0.5 N y extraiga por un minuto. Separe la fase acuosa inferior que contiene las sales de alcaloides, en un pequeño beaker. Agregue gota a gota hidróxido de amonio concentrado hasta ajustar el pH a 9.5 aproximadamente. Vierta la solución dentro de un embudo de separación que contenga 5 ml. de cloroformo. Extraiga por agitación durante 1 min. Separe la capa de cloroformo inferior y evapore a bdm.

PROCEDIMIENTO ALTERNO PARA BELLADONA

10 g. de hojas de belladonna pulverizadas se mezclan con 100 ml de éter y 10 ml de NH_4OH al 5%, dejándose en maceración por una hora, con frecuente agitación. Luego se filtra el menstroo por algodón y al filtrado se le agregan 5 ml de agua, agitando y dejando en reposo hasta clarificación de la capa éterea.

En un balón de 250 ml se destilan 60 ml del líquido etérico; el residuo se evapora a sequedad al bdm y después de enfriado se le agregan 25 ml de HCl al 0,25% con agitación. Se añaden 0.5 de talco y se filtra.

25 ml de filtrado (equivalente a 5 g del material crudo), se alcalinizan con NH_4OH al 5%, extrayendo con porciones sucesivas de 20, 15 y 10 ml de cloroformo, que se reúnen removiendo el solvente posteriormente.

VALORACION

El residuo alcaloidal obtenido anteriormente se disuelve en 10 ml de alcohol neutro se le agregan 25 ml de agua recién hervida y fría y 3 gotas de S R de rojo de metilo y se titula contra HCl 0.1N

Cada ml de HCl equivale a 1,0289 g de alcaloides totales de hojas de belladona

CROMATOGRAFIA

En una placa de sílica gel G, siembre el extracto alcaloidal. Puntée una solución patrón de mezcla de atropina-escopolamina adyacente al extracto alcaloidal. Corra la placa con hidróxido de amonio en metanol 0.1N. Después de que el solvente haya corrido 10 cm desde el origen, remueva la placa y permita que el solvente se evapore completamente. Cubra una mitad de la placa con una lámina de vidrio y rocíe con reactivo de Dragendorff, cubra el área rociada y rocíe la otra mitad con reactivo de potasio-vodo platinado. Registre sus observaciones y haga un esquema del cromatograma.

SEPARACION DE ESCOPOLAMINA y ATROPINA POR CROMATOGRAFIA DE PARTICION

En un balón de 125 ml coloque 5 ml de un buffer de fosfato 0.5N (pH 6.2) y 10 g de celita. Mezcle con agitación vigorosa por 15 minutos, añada suficiente éter para hacer una papilla y agite por unos minutos adicionales. Realice una cromatografía de columna, eluyendo con éter, recolectando fracciones de 10 ml c/u, del extracto total obtenido previamente.

Después de que el primer alcaloide haya sido removido de la columna con los primeros 75 ml (cuando no se detecte reacción positiva de alcaloides) cambie para cloroformo y eluya el segundo alcaloide (cerca de 70 ml). El P.F. de la atropina es de 105-107°C. El P.F. de la escopolamina es de 59°C.

IDENTIFICACION

a) CROMATOGRAFIA

En una placa de sílica gel G corra una muestra de la mezcla alcaloidal contra soluciones patrones, utilizando como revelador una mezcla de cloroformo-dietilamina (9:1). Con este sistema, la escopolamina y la atropina tienen valores de R_f de 0.6 y 0.4, respectivamente.

b) INFRARROJO

El espectro I.R. de la atropina debe acusar las siguientes absorciones claves: N-amina terciaria 1310-1360 cm⁻¹, OH alcohólico 3200-3600, CH₃ 1375-1450, C=O éster 1690-1760, CH aromático 3000-3100 (Ver figura 28-1).

c) COLORACION

Los cristales de atropina, adicionados del S.R. Vitali-Morin, producen una coloración fugaz.

SOLANINA DE LA PAPA

Se macera el tejido de papa (*Solanum tuberosum*) con ácido acético al 5%. Se filtra y se calienta el filtrado a 70°C, añadiendo NH₃ concentrado gota a gota hasta pH 10. Centrifugue y descarte el líquido sobrenadante, lave el precipitado con NH₄OH al 1% y recentrifugue. La solanina cruda obtenida, se seca y se pesa. Se purifica disolviéndola en metanol caliente, filtrando y concentrando hasta el comienzo de la cristalización.

VALORACION

La valoración se realiza disolviendo una cantidad pesada del alcaloide en etanol al 95% y ácido sulfúrico al 20% (1:1), de modo que la concentración del alcaloide esté entre 0.2 y 3 mg/litro y se mezclan con 5 ml de H₂SO₄ al 60%, dejando reposar por 3 horas. Se mide la absorbancia a 565-570 nm.

La cantidad de alcaloide en el extracto crudo se correlaciona con las absorbancias de soluciones alcaloidales patrones tratadas de

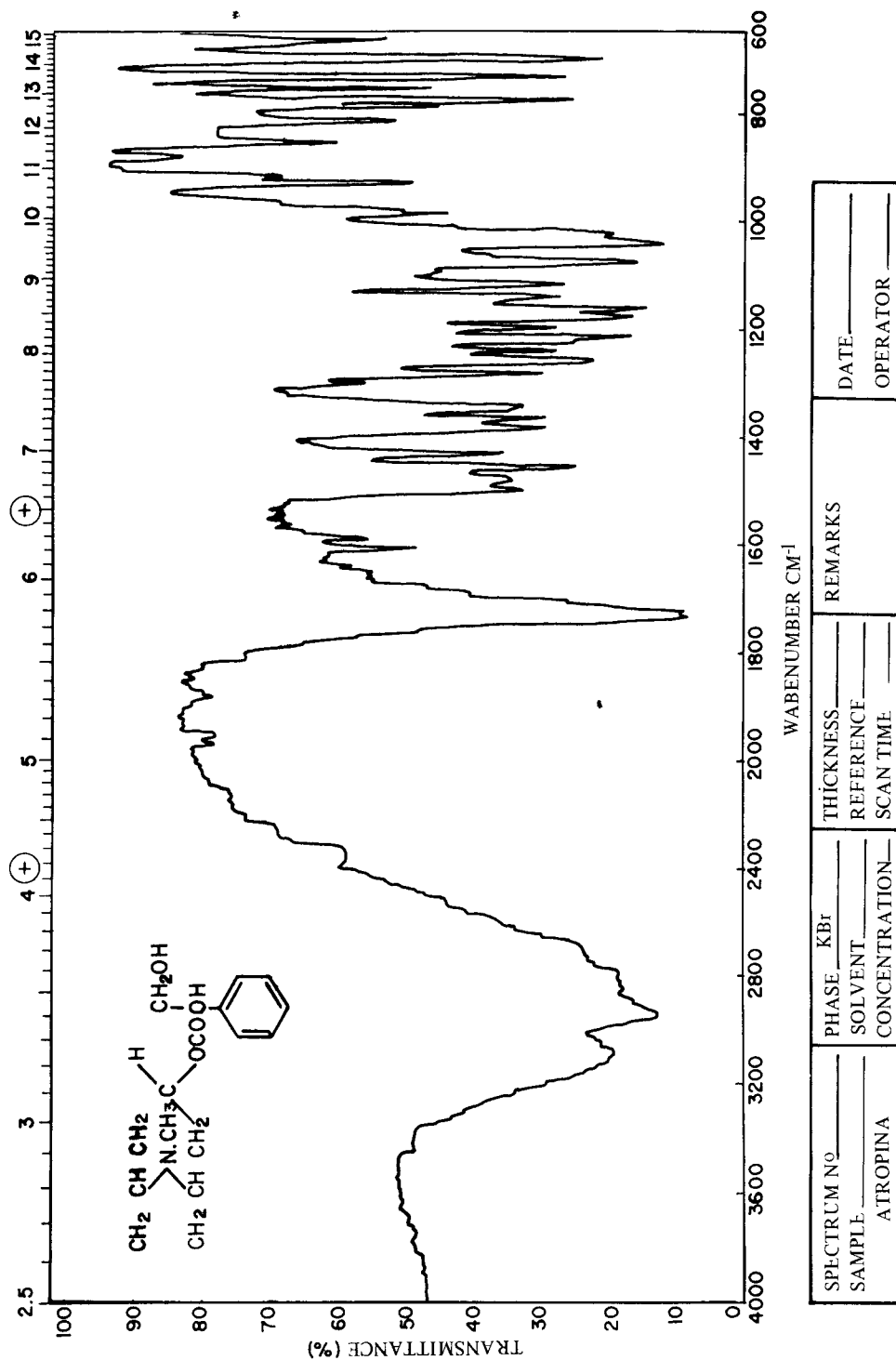


Fig. 28-1. Espectro infrarrojo de la Atropina.

igual manera con formaldehído en ácido sulfúrico 1M. También puede correrse una CCF en silicagel G con ácido acético-etanol (1:3).

X. ALCALOIDES DE LA QUINA

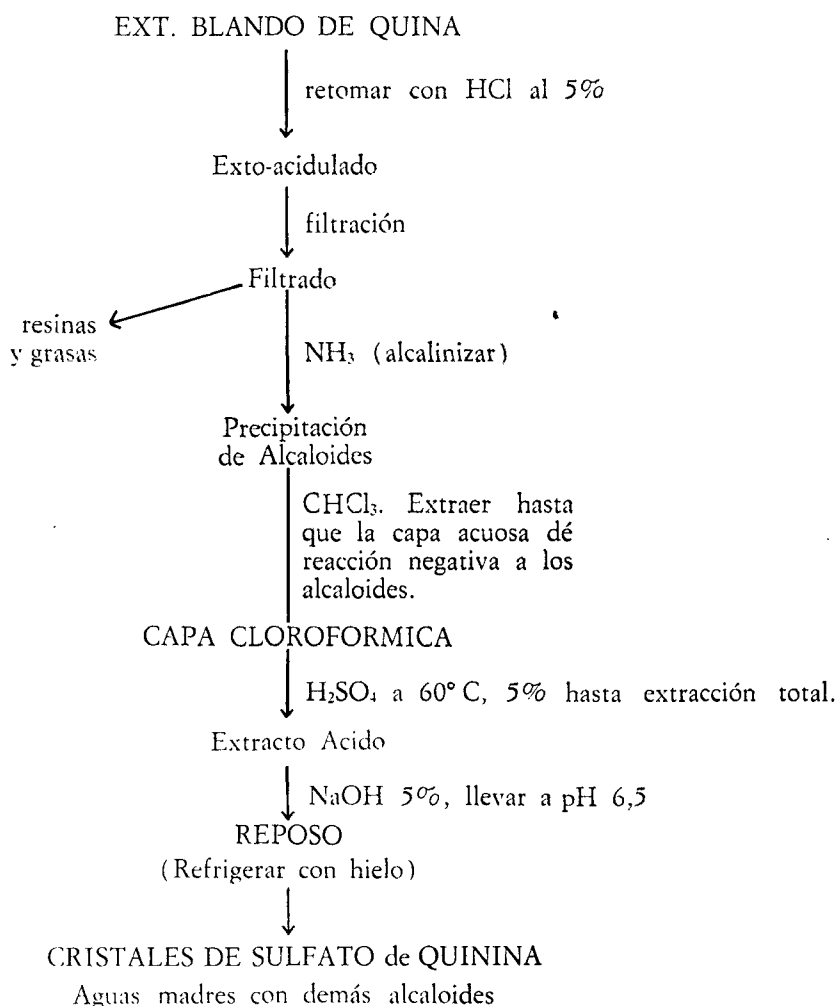
EXTRACCION

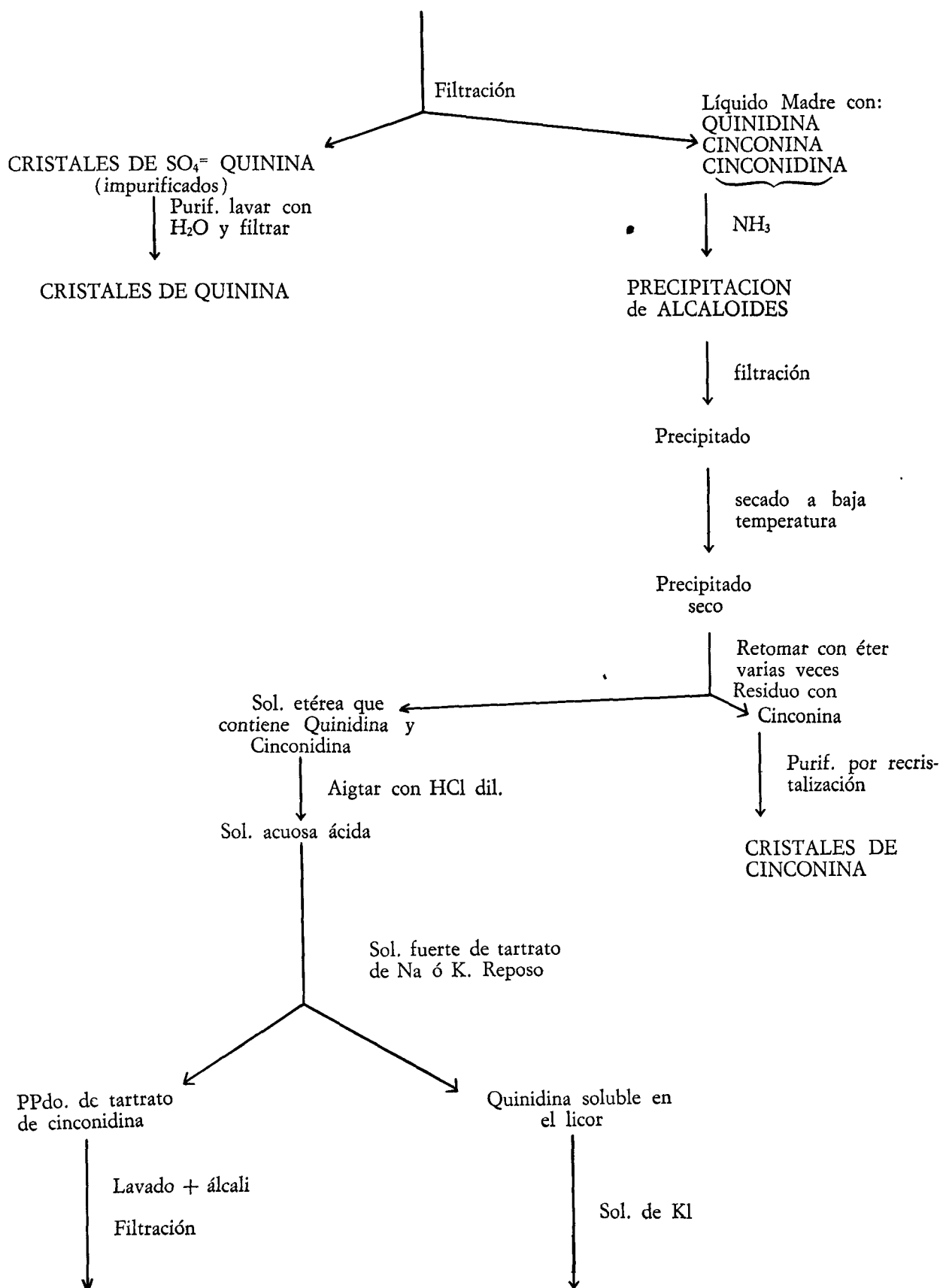
La corteza de Quina (*Cinchona calisaya*, Fam. Rubiaceae), una vez pulverizada, es tra-

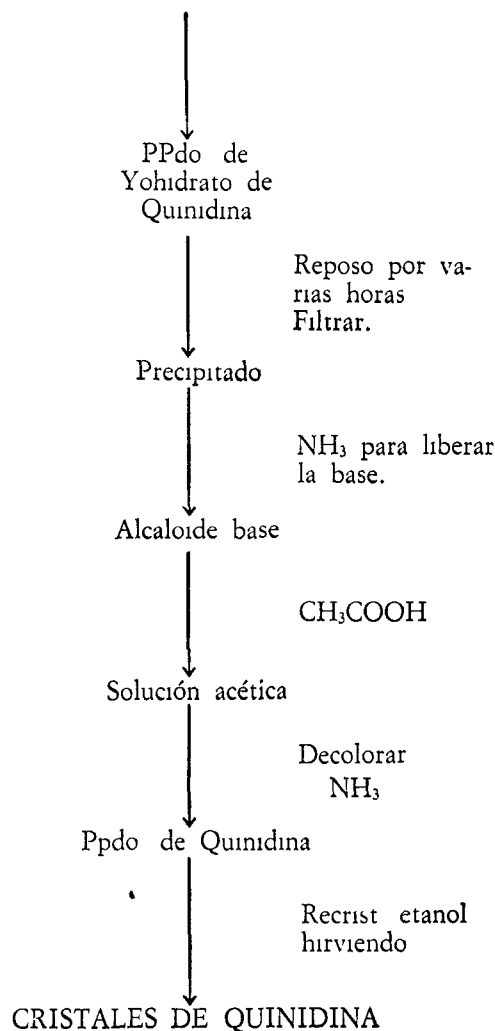
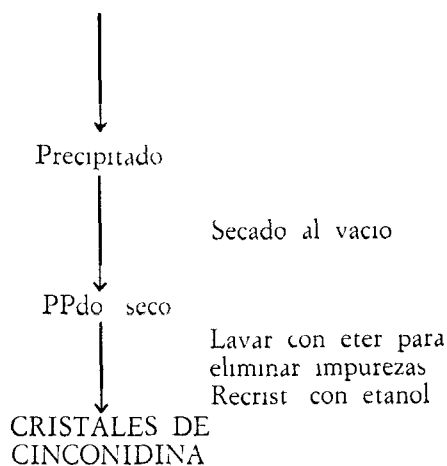
tada con el 30% su peso de hidróxido u óxido de calcio, y también con cierta cantidad de hidróxido de sodio al 5%.

Se deja en reposo por algunas horas, al cabo de las cuales, la masa se transfiere a un soxhlet para extraerla con benceno. Una vez obtenido el extracto bencénico, éste se agita con varias porciones de cloroformo, alcalinizado al mismo tiempo con amoníaco, para liberar las bases. El extracto clorofórmico se destila y el residuo se lleva a desecación a 100° hasta peso constante.

SEPARACION DE ALCALOIDES







REACCIONES DE IDENTIFICACION:

REACCION DE GRAHE

La reacción de Grahe sirve para conocer cuando la corteza de Quina es falsa o si el polvo está adulterado. Consiste en calentar en un tubo de ensayo bien seco 0,5 g del polvo, gradualmente. Se desprenderán vapores rojo violáceos, los que pueden condensarse sobre las paredes del tubo en forma de gotas oleosas rojizas, cuando la corteza contiene quinina, cinconina y sus isómeros.

TEST DE LA TALEIOQUINA

Añadiendo gotas de bromo a 3 ml de una solución debilmente acida de una sal de qui-

nina, seguido por la adición de 1 ml de amoníaco fuerte, se produce un característico color verde esmeralda. El producto coloreado es llamado taleioquina. Esta reacción es producida por la quinina (aun a una concentración del orden del 0,005%) y la quinidina pero no por la cinconina ni la cinconidina.

ENSAYO CON FERROCIANURO

Una pequeña cantidad (15 mg) de una sal de quinidina, se mezcla con 0,5 ml de agua de bromo en una cápsula y se transfiere a un tubo de ensayo con ayuda de 1 ml de agua, añadiendo 1 ml de cloroformo, dejando reposar por algunos minutos. Después se agrega, con agitación, una gota de solución de ferro-

cianuro de potasio al 10% v 3 ml de solución de NaOH 5N. La capa clorofórmica se torna roja, pero en presencia de quinina, permanece incolora.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Las placas se preparan con una suspensión de sílica gel G en cloroformo-metanol (6 10 50). El eluyente es una mezcla de acetona-metanol-agua (5 3 1). Se visualizan las manchas con vapores de yodo.

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro I R de la quinina, debe mostrar las siguientes absorciones (Fig 28-2):
= C—H flexión en el plano 100-1100 cm^{-1} ,
Eter 1200-1300, CH_3 1300-1400, — CH_2 —
 CH_2 — 1400-1500, CH_3 , — CH — 1400
1600, C=C 1600, C—H saturado 2800,
Aromaticidad 3200.

XI. ALCALOIDES DE LA COCA

EXTRACCION

En un balón de 500 ml se extraen 12 g de polvo de hoja de Coca (*Erythroxylon coca*, Fam. Erythroxylaceae), con 150 ml de éter, con agitación periódica por 15 minutos y luego con 10 ml de NH_3 y agitación por 30 minutos. Reposada la solución etérea, se extraen 100 ml de ella en embudo de separación con porciones consecutivas de 30, 20 y 10 ml de una mezcla de 98 partes de agua y 2 de HCl. Se filtra el líquido ácido. En un embudo de separación se alcaliniza con NH_3 y se extrae con 90 ml de éter, en tres porciones. Estos extractos se destilan y sobre el residuo se vierte, en dos veces, 10 ml de éter, el cual se elimina luego por ebullición. Se deseca el matraz en la estufa a 90°C y se pesa. El peso del residuo no debe ser menor de 0,056 g, que corresponden a un 0,7% de alcaloides totales.

IDENTIFICACION DL COCAINA

La cocaína se presenta como prismas inco-

loros poco solubles en agua solubles en alcohol y éter, insolubles en glicerina. La sal mas importante es el Clorhidrato, la cual se recoge de esta manera:

1. Unos miligramos de la sal se tratan con gotas de amoníaco concentrado, se evaporan al bdm y al residuo se le añade una gota de KOH alcohólico, al agitar se desprende olor a menta.
2. Con S R de Nitrato de plata, la solución del clorhidrato de cocaína produce un precipitado blanco.
3. 0.01 g de clorhidrato de cocaína disueltos en dos gotas de agua destilada producen al ser adicionados de 1 ml de solución 0.1 N de KMnO_4 , un precipitado violáceo que al microscopio aparece a manera de agregado cristalino típico.
4. 5 gotas de una solución de anhídrido crómico 1:20, al ser añadidas a 5 ml de una solución de cocaína 1:50, producen un precipitado amarillo que se redisuelve agitando con la adición de 1 ml de HCl y se forma un precipitado anaranjado.

XII. ALCALOIDES DE LA XANTINA

EXTRACCION DE CAFEINA DE LAS HOJAS DE TE

En un balón de 500 ml ponga 25 g de hojas de Te (*Ilex sinensis*) secas y 25 g de CaCO_3 pulverizado refluendo por una hora. Filtre en caliente usando succión. Enfíe el filtrado a temperatura ambiente y extraiga dos veces con porciones de cloroformo de 25 ml. Destile los extractos clorofórmicos combinados, hasta sequedad.

En una fiola disuelva el residuo con unos 10 ml de cloroformo, calentando si es necesario para solubilizarlo y transfiera la solución a un beaker de 50 ml. Lave la fiola con 5 ml adicionales de cloroformo y combine éstos, con los lavados originales. Evapore la solución hasta sequedad.

Cristalice el sólido disolviéndolo en 5 ml de benceno caliente y agregando 10 ml de éter de petróleo, mediante filtración al vacío.

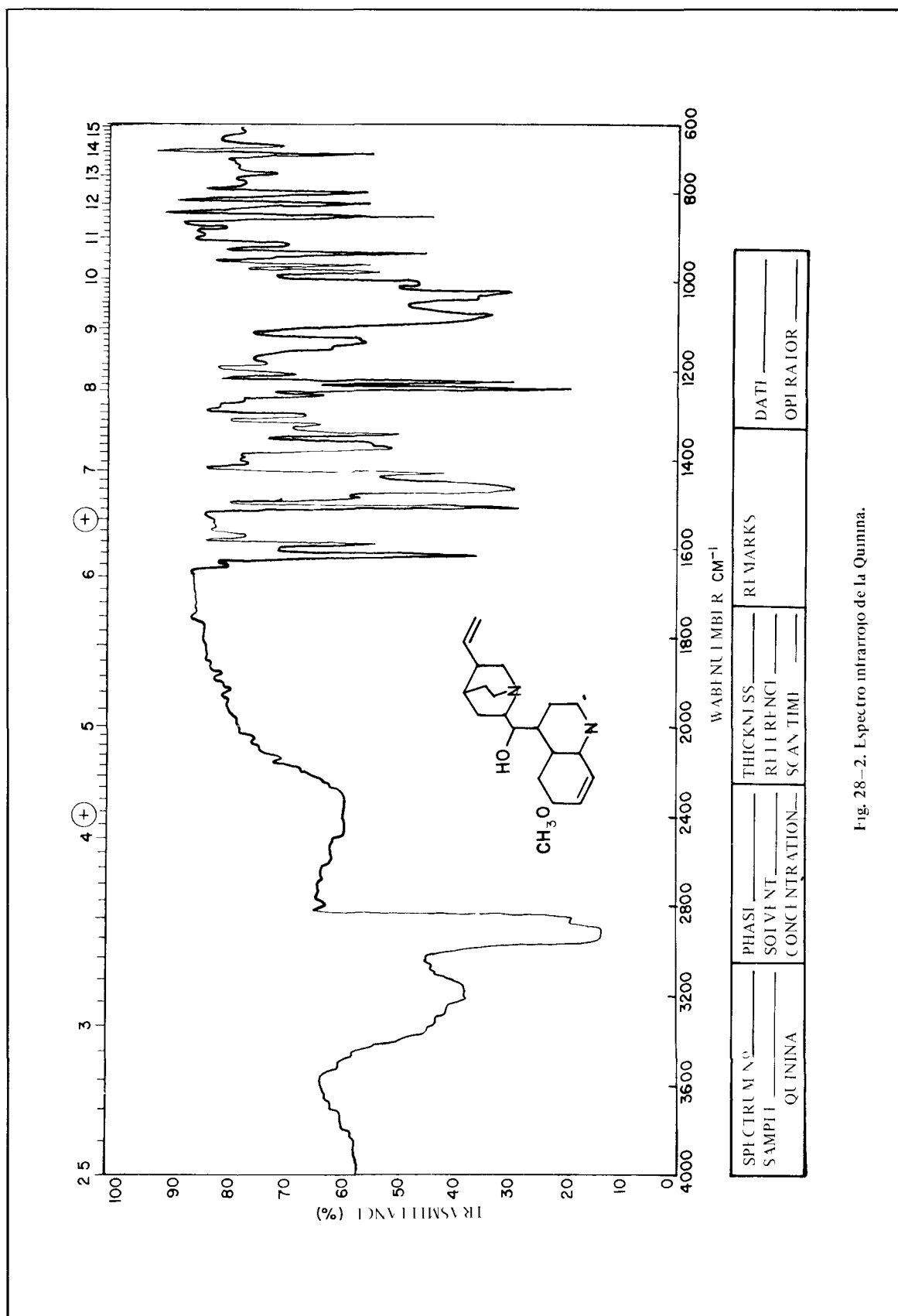


Fig. 28-2. Espectro infrarrojo de la Quinina.

aísle el producto y recrystalícelo en una porción fresca de la misma mezcla de solventes. Determine el rendimiento del producto.

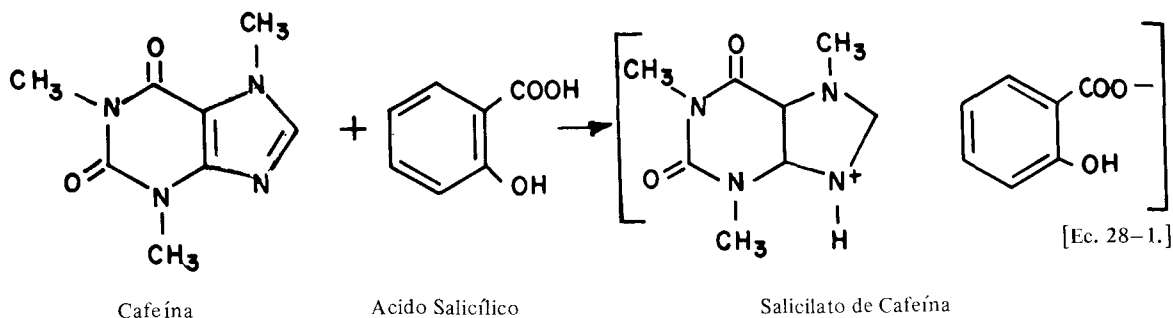
IDENTIFICACION DE LA CAFEINA:

1. FORMACION DE UN DERIVADO:

Como la cafeína es una base (ver Cap. 13), reacciona con un ácido para dar una sal.

biaceae), molido, conjuntamente con 150 ml de agua se hacen reflujar en un balón por cerca de 30 minutos. Filtre la solución caliente mediante un buchner. Transfiera el filtrado a una fiola y agregue 25 ml de solución de acetato de plomo al 10% y caliente por unos diez minutos, agitando frecuentemente. Deje reposar.

Filtre a través de buchner, recibiendo del



El salicilato de cafeína es un compuesto fácil de preparar [Ec. 28-1]. Así, se disuelven 0.20 g de cafeína y 0.15 g de ácido salicílico en 15 ml de benceno, calentando la mezcla al bdm. Añada luego 5 ml de éter de petróleo, dejando reposar, utilizando un baño de hielo si es necesario para lograr la cristalización de la sal. Colecte los cristales mediante una filtración al vacío.

2. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA:

Las bandas esperadas para la Cafeína son: 650-800 (C-H alquenos); 1600-1678 (grupo C O); 1030-1230 (grupo C-N); 2900-3100 (CH₃-N); 1400-1500 (CH₃). Ver Fig. 28-3.

3. CROMATOGRAFIA DE PLACA:

Se han propuesto dos sistemas eficaces para la cromatografía de capa fina de la cafeína: a) Acetona-cloroformo-butanol: —NH₄OH al 25% (30:30:40:10), b) Acetato de etilo-metanol-ácido acético (80:10:10).

EXTRACCION DE LA CAFEINA DEL CAFE

40 g de café (*Coffea arabica*, Fam. Ru-
496

filtrado en un embudo separador. Extraiga esta solución con 25 ml de cloroformo, agitando con suavidad. Separe las capas. Agregue otros 25 ml de cloroformo a la capa acuosa y extraiga de nuevo. Combine luego las capas clorofórmicas y lávelas con 10 ml de solución de NaOH al 10% y luego con 10 ml de agua.

Coloque la capa clorofórmica en una fiola y póngala en contacto con 1 g de sulfato de sodio anhidro, agitando suavemente por unos diez minutos. Remueva el sulfato por filtración. Evapore el cloroformo y se obtendrán cristales de cafeína. Purifique el producto mediante cristalización y luego por sublimación.

Para cristalizar la cafeína impura se disuelven los cristales obtenidos en una mínima cantidad de benceno y luego se añade una mínima y justa cantidad de éter de petróleo hasta que se observe una fugaz turbidez. Enfríe la solución y filtre al vacío usando un embudo de Hirsch. Determine el punto de fusión que debe ser de 235-7° C.

EXTRACCION DE CAFEINA DE UN JARABE MEDICINAL

Disuelva 50 ml del jarabe con un volumen igual de agua, y agregue mezclando bien, 10

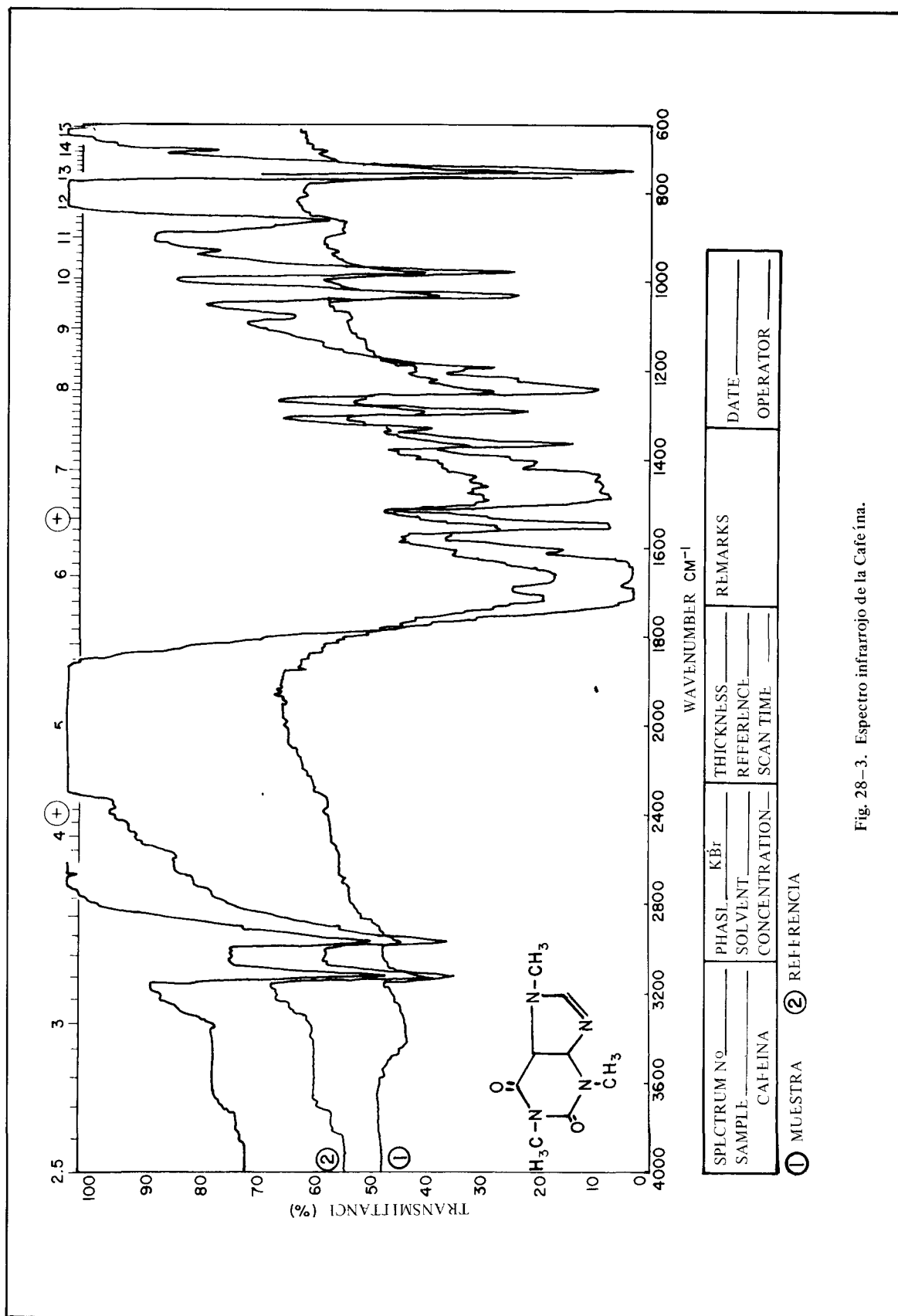


Fig. 28-3. Espectro infrarrojo de la Cafeína.

ml de NH_3 concentrado. Extraiga la solución acuosa, dos veces, con porciones de cloroformo de 50 ml. Agite durante 5 minutos por lo menos cada vez, pero con la precaución de no hacerlo violentamente para evitar la formación de emulsiones. Combine los extractos cloroformicos y aísle la cafeína según el procedimiento descrito para el Té. Pese el producto obtenido y calcule el rendimiento.

XIII. PIPERINA DE LA PIMIENTA

EXTRACCION

La piperina está presente en el fruto inmaduro (pimienta negra) y en el embrión del fruto maduro (pimienta blanca) del *Piper nigrum* (Fam. Piperaceae), en una proporción del 6 al 9%.

50 g del fruto molido, se extraen por 24 h con 500 ml de etanol. El extracto alcohólico se concentra, y luego se le añade 50 ml de solución alcohólica de KOH al 10%. Después de 15 minutos decante la solución alcohólica y déjela en reposo hasta el día siguiente. Cristalizarán cristales amarillos aciculares, que se purifican por recristalización en etanol. El P. F. es de 125-126°C.

IDENTIFICACION

a) CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Utilizando placas de sílica gel eluya con los siguientes sistemas de solventes: 1. Benceno-hexano-metanol (2:2:1), 2. Cloroformo-metanol-ácido acético (6:1:0,1), 3. Cloroformo-metanol (1:2). Utilice vodo metálico como revelador.

b) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Las bandas características de los grupos funcionales corresponden a los números de onda siguientes (Fig. 28-4): 850, 830, 805 (Fenilo trisustituido en posición 1, 2, 4), 995 ($-\text{C}=\text{H}-\text{trans}$), 1030 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ simétrico), 1250, 1190 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asimétrico), 1450 (Carbono alifático CH_2), 2925, 2840 (Carbonos alifáticos CH), 1635 (amida), 1608, 498

1580, 1495 ($\text{C}=\text{C}$ carbonos aromáticos fenil), 1635, 1608 (dienos simétricos y asimétricos), 3000 (C aromáticos)

XIV. ALCALOIDES DEL HIDRASTIS

EXTRACCION DE LA HIDRASTINA

Mezcle en un beaker, uniformemente, 30 g de rizoma de *Hydrastis canadensis*, Fam. Ranunculaceae, con una solución de amoníaco-etanol-éter (1:1,25:2,5) permita el contacto por 30-45 min y luego extraiga con éter en un soxhlet por 6 horas aproximadamente. Transfiera el extracto etérico a un embudo de separación agitándolo varias veces con HCl 1N.

Combine los extractos ácidos y filtre a través de un filtro humedecido. Alcalinice con amoníaco concentrado y agite con varias porciones de éter.

Coloque los extractos etéricos en un beaker y remueva cualquier agua presente con sulfato de sodio anhidro. Evapore el extracto etérico hasta secamiento. Recrystalice el alcaloide a partir de metanol caliente. El P. F. de los cristales de hidrastina es de 132°C.

IDENTIFICACION

1. PREPARACION DE UN DERIVADO

20 mg de hidrastina se disuelven en etanol conjuntamente con 15 mg de ácido picrico, y se someten a suave calentamiento por unos minutos. Se deja en reposo, observándose la formación de cristales de picrato de hidrastina, con un P. F. de 180°C.

2. CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Los siguientes sistemas de solventes son útiles en la identificación de la hidrastina: a) Xilano-butanona-metanol-dietilamina (20:20:3:1), b) Benceno-Metanol-amoníaco (12:7:1), c) Ciclohexano-dietilamina (9:1).

3. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Las absorciones características se hallan en los números de onda siguientes: cm^{-1} 1495

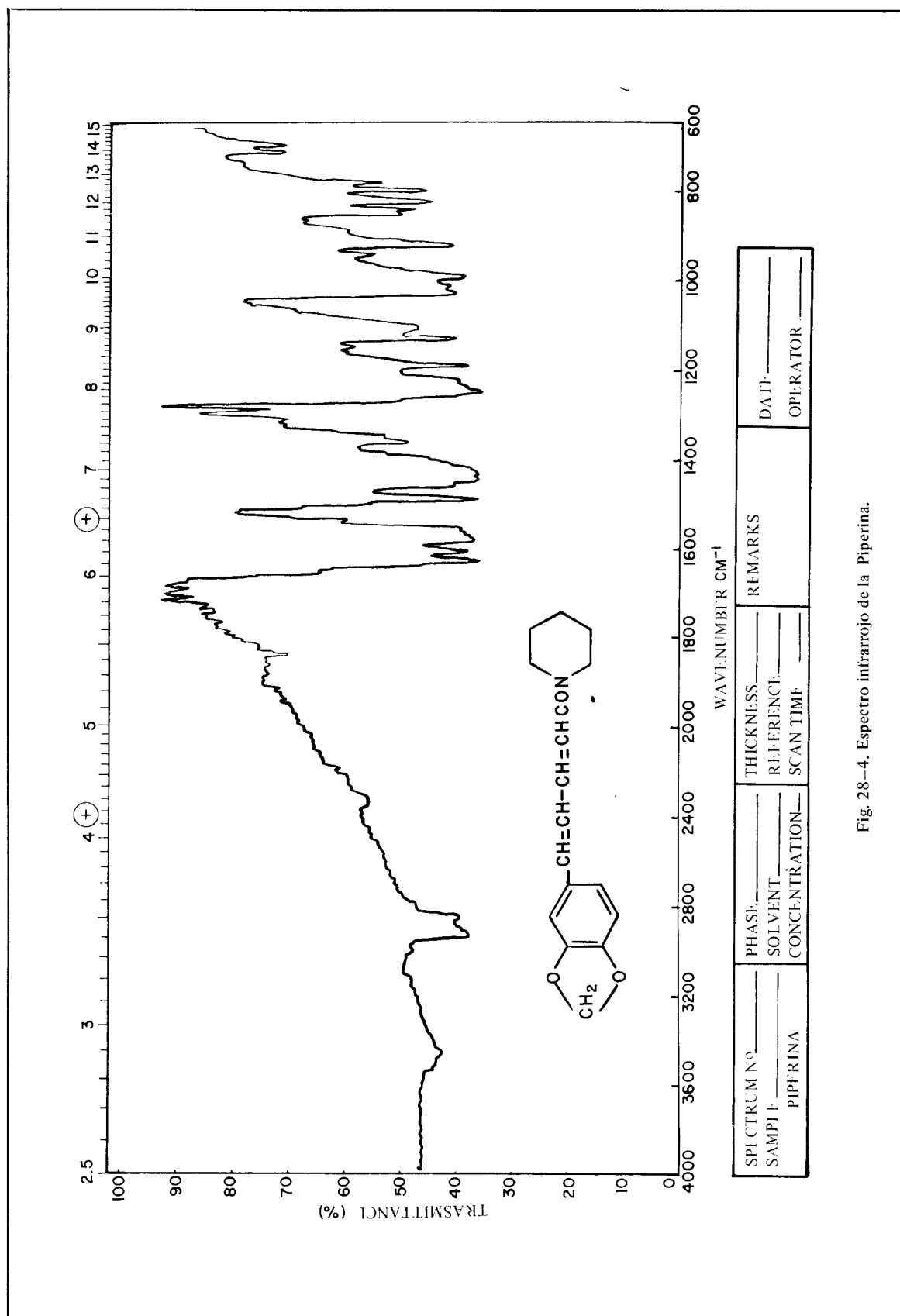


Fig. 28-4. Espectro infrarrojo de la Piperina.

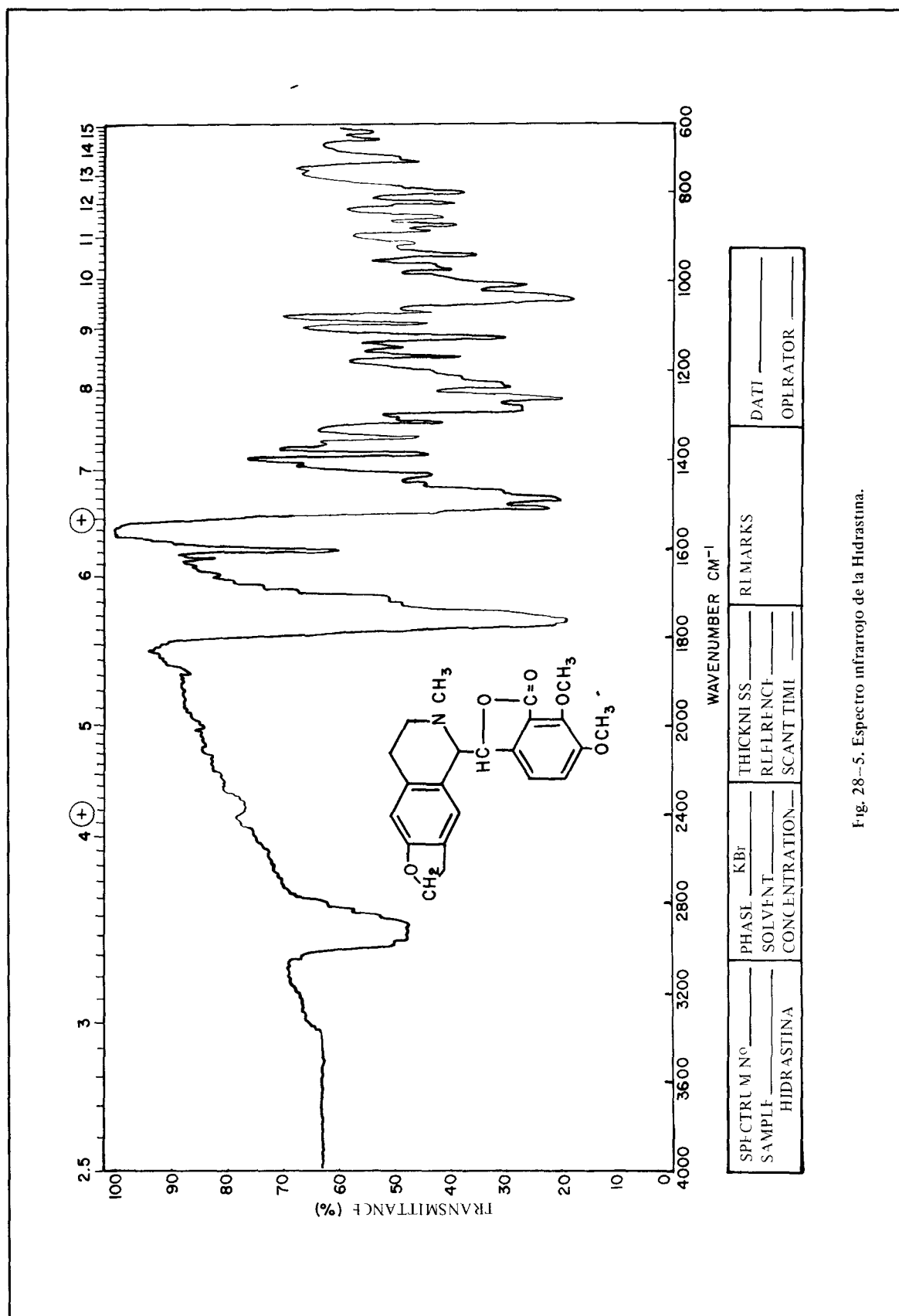


Fig. 28-5. Espectro infrarrojo de la Hidrastina.

(carbonos aromáticos, fenil), 1600 (dienos), 1760 (lactona aromática), 3000 (carbonos aromáticos). (Fig. 28-6)

EXTRACCION DE LA BERBERINA

Remueva el *Hydrastis* pulverizado utilizado anteriormente, del soxhlet y trate con etanol, por 6 horas aproximadamente. Evapore el

extracto alcohólico casi hasta secamiento. Agregue 50 ml de agua y lleve la mezcla a ebullición para disolver la berberina. Filtre la solución aún caliente a través de algodón. Al filtrado agréguele HCl hasta que la solución sea claramente ácida y permita que se enfríe. La berberina clorhídrica precipitará como cristales amarillo oscuro. Filtre y recristalice el producto a partir de una solución ácida caliente. El P F es de 145° C.



Fig. 28-6

Los rizomas y raíces de la *Hydrastis canadensis*, tienen un característico color dorado y sabor amargo. Su uso medicinal se aplica como antiséptico genitourinario y para controlar las hemorragias uterinas. Industrialmente se usan como colorante.

CAPITULO 29

EXTRACCION,
ANALISIS
Y
CARACTERIZACION
DE
ACEITES
VOLATILES



Del clavo especia (*Eugenia caryophyllata*, Lam. Myrtaceae) se obtiene un aceite volátil muy apreciado. El clavo, originario de las Islas Molucas, se utilizó para perfumar el aliento de los Mandarines del Imperio Celeste. Esta esencia, rica en eugenol, es un aromático, con ligera acción anestésica.

I. EXTRACCION

Los aceites volátiles generalmente se obtienen mediante algunos de los siguientes procesos:

- a) Expresión.
- b) Destilación:
 - 1. Destilación con agua.
 - 2. Destilación con agua y vapor.
 - 3. Destilación con vapor directo.
 - 4. Destilación destructiva.
- c) Enfleurage.
- d) Extracción con disolventes.
- e) Hidrólisis.

La técnica operativa debe escogerse de acuerdo a la naturaleza del aceite y al rendimiento esperado, para evitar afectar la naturaleza física y química del mismo.

A. EXPRESION

Método adecuado cuando los aceites volátiles no pueden ser destilados sin que sufran descomposición, como sucede cuando se procesan los frutos cítricos, la Bergamota y la Yerbabuena. Generalmente se hacen rodar los frutos sobre un bandeja revestida de púas o se exprimen el pericarpio y las hojas a mano, o con prensas mecánicas o eléctricas.

B. DESTILACION

1. DESTILACION CON AGUA:

Se utiliza cuando el material está seco y no se altera por ebullición, como en el caso de la trementina de pino, donde la madera se corta en pequeños pedazos y se introduce en una cámara de destilación, calentando suavemente hasta que toda la materia volátil (aceite y agua) se condensa en otra cámara, donde posteriormente la capa oleosa es separada de la acuosa.

2. DESTILACION CON AGUA Y VAPOR:

Es aplicable este método cuando la droga cruda, fresca o seca, puede alterarse por ebullición. Si el material está seco, se tritura, se cubre con agua y se hace pasar vapor a través de la mezcla macerada. El aceite destilado condensado se separa de la capa acuosa, posteriormente.

3. DESTILACION POR ARRASTRE CON VAPOR:

Este método es adecuado cuando se trata de material fresco. Las hojas y sumidades floridas se cortan inmediatamente antes de la destilación para evitar oxidaciones o pérdidas por volatilización y se colocan en la cámara de destilación, sobre una rejilla; pero en lugar de macerar, se hace que el vapor de agua penetre y arrastre las gotitas de destilado hacia

el condensador. Ya que se puede trabajar con abundante materia prima, este método opera con bajos costos y casi siempre se le utiliza en la producción de esencias. Sin embargo, la destilación con vapor de agua no puede ser usada sin restricciones porque, como hemos apuntado, son numerosos los constituyentes sensibles al calor (Ver también Cap. 24, Título III).

4. DESTILACION DESTRUCTIVA

Es un método de obtención de los aceites empirreumáticos, como es el caso del alquitran o brea de pino.

C. ENFLEURAGE

Cuando el contenido volátil en los órganos vegetales (generalmente pétalos) es precario, se recurre a métodos más costosos, pero más adecuados. Una delgada capa de grasa inodora se extiende sobre una lámina de vidrio y los pétalos frescos se colocan en ella por unas horas; posteriormente se colocan otras capas de pétalos. Una vez que la grasa haya absorbido toda la fragancia posible, el aceite se extrae mediante solventes orgánicos, generalmente etanol.

D. EXTRACCION CON DISOLVENTES

En la industria cosmética, gran parte de la producción moderna de perfumes utiliza la **extracción con solventes no polares** (éter sulfúrico, éter de petróleo, benceno). Este método ofrece la ventaja, comparada con la destilación, de que la temperatura puede mantenerse uniforme (generalmente 50°C) durante casi todo el proceso. Los aceites extraídos de esta manera ofrecen mayor fragancia. Sin embargo, además de hacerse costosa, los disolventes pueden extraer compuestos indeseables, tales como pigmentos.

E. HIDROLISIS

Los aceites volátiles glicosídicos se obtienen por hidrólisis enzimática. Por ejemplo, en

las semillas de las almendras amargas el glicósido es atacado por la emulsina, produciendo diversos constituyentes; luego, el aceite volátil puede destilarse por arrastre con vapor.

II. SEPARACION DE CONSTITUYENTES EN LAS ESENCIAS

Entre las técnicas utilizadas para separar los constituyentes de una esencia mencionaremos:

1. SEPARACION POR ENFRIAMIENTO

Algunas veces los aceites esenciales pueden depositar cristales cuando se enfrían (p.ej. alcanfor, mentol, timol, anetol). Se aconseja refrigerar el aceite, filtrar y centrifugar.

2. DESTILACION FRACCIONADA

Permite el aislamiento de fracciones del aceite para análisis posteriores. Para minimizar la descomposición, el rearrreglo y la polimerización de los componentes termolábiles se aconseja realizar el fraccionamiento a presión reducida. Para una separación efectiva de los constituyentes se necesita que la destilación se efectúe lentamente. En una investigación rigurosa, numerosas fracciones de igual volumen se recolectan, y se les determinan sus constantes físicas. Se pueden elaborar gráficos donde la variable en el eje de las ordenadas es el punto de ebullición, índice de refracción, gravedad específica, o rotación óptica, mientras que el eje de las abscisas corresponde al número de fracciones recolectadas. Esto proporciona una útil información sobre la pureza de las diversas fracciones. En la identificación de monoterpenos, se acostumbra a graficar la densidad del aceite contra el índice de refracción del mismo.

3. TRATAMIENTO QUIMICO

Si el aceite tiene un alto porcentaje de ácidos libres o fenoles se aconseja removerlos tratando con alcalí previamente al análisis. Si están presentes aldehídos y cetonas, se pueden

aislar mediante la reacción con el bisulfito. Sin embargo, si los fenoles y los compuestos carbonilos están presentes solo en pequeñas cantidades es preferible aplicar las separaciones químicas para estos constituyentes a partir de fracciones obtenidas por la destilación o por cromatografía del aceite

4 COLUMNAS CROMATOGRAFICAS

La cromatografía de adsorción sobre alúmina o de partición sobre sílica gel ofrece un método conveniente, en muchas ocasiones

5 CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Es una técnica rápida que permite el análisis de mínimas cantidades. También puede realizarse cromatografía preparativa, permitiendo el aislamiento de constituyentes para posterior caracterización por CG o por espectroscopía

III. IDENTIFICACION

A PROCESOS CROMATOGRAFICOS

El material vegetal finamente dividido se agita con dos partes de su peso de éter de petróleo (PL 40-60°) durante dos horas. El extracto una vez reposado se filtra. Luego se reextrae la muestra dos veces más (por periodos de una hora, cada vez) con 1.5 partes de éter de petróleo. Los filtrados se combinan y el solvente se destila. Se cromatografía 10 g del aceite esencial en una columna de 25 mm de diámetro, sobre 14 g de sílica gel mezclada con 40 ml de hexano. Se eluyen con 65 ml de hexano y las fracciones del eluato se sientan en placas de sílica gel.

La visualización se logra rociando con solución acuosa de fluoresceína al 0.05% seguida por exposición a vapores de bromo. En el momento que se observen manchas amarillas sobre un fondo rosado, la tira colectora se cambia para recibir la fracción hidrocarburo. Así se continúa hasta resultado negativo, lo que nos indica la completa remoción de los hidrocarburos. La tira colectora se cambia de

nuevo, utilizándose como eluyente acetato de etilo y el eluato se chequea hasta que dé un test positivo con el reactivo bromo-fluoresceína; se colecta la fracción oxigenada, entonces

B METODOS FISICOS

1. Medición de las constantes físicas: punto de fusión, punto de ebullición, punto de congelación, índice de refracción, densidad, rotación óptica, índice de éster, solubilidad, etcétera.
2. Mediante los métodos espectroscópicos: UV, IR, RMN y EM.
3. Mediante la medición del R_f y los tiempos de retención, obtenidos por CCF y CG respectivamente. Los resultados se comparan con los patrones de referencia puros examinados bajo condiciones experimentales similares.
4. Preparación de derivados.

IV. ALDEHIDOS

Se utiliza frecuentemente para caracterizarlos la reacción de Schiff (coloración de la fuschina decolorada por el bisulfito), las propiedades reductoras con el nitrato de plata amoniacal (S. R. de Tollens), la reacción de Fehling, la reacción del yodo mercurio de potasio alcalino (S. R. de Nessler), la coloración roja con el nitroprusiato de sodio (S. R. de Legal) y las reacciones coloreadas con los fenoles en medio ácido.

Los aldehídos son fácilmente oxidables en medio ácido. Dan combinaciones poco solubles y cristalizan con diferentes reactivos, con el bisulfito de sodio ($R-CHO + NaHSO_3 \rightarrow RCH(SO_3H)ONa$), hidroxilamina (formación de oximas), fenilhidracina y la semicarbámina. Todas sirven tanto para la identificación como para la valoración de estos principios activos esenciales.

De esta manera, la valoración del citrato en la esencia de Limón se hace por combinación con el clorhidrato de hidroxilamina, el HCl liberado, se titula contra KOH en presencia de aratanjado de metilo.

Para la cuantificación del aldehído cinámico en la esencia de Canela se utiliza el bisulfito

TABLA 29-1

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA DE ACEITES ESENCIALES COMUNES

SISTEMA: CLOROFORMO-BENCENO (1:1)

NOMBRE	COMPONENTE	Rf	COLOR (con 2,4 dinitro-fenil hidrazina). + Vainillina = (V)
Anís común	Anetol	0.71	
	Anisaldehído	0.39	Anaranjado
Alcaravea	Carvona	0.43	Anaranjado
			Púrpura (V)
Cilantro	Linalol	0.26	Púrpura (V)
Comino	Cuminaldehído	0.58	Anaranjado
Eneldo	Carvona	0.38	Anaranjado
Hinojo	Anetol	0.41	Rosado
	Anisaldehído		
Perejil	Apiol	0.64	Pardo (V)

soluble en agua caliente. El volumen de la fracción no aldehídica de la esencia es medida, después de enfriar, en el cuello graduado de la fiola. Se puede operar de igual manera para el aldehído benzoico (esencia de almendras amargas) que puede ser también llevado al estado de hidrazona; en este último caso se efectúa una dosificación gravimétrica.

V. CETONAS

Las cetonas no son tan reductoras como los aldehídos y dan pocas reacciones coloreadas; con la hidroxilamina, la fenilhidrazina y la semicarbacida, se obtienen las mismas reacciones de precipitación que los aldehídos, pudiendo ser utilizadas para su dosificación. De esta manera el alcanfor se dosifica como semicarbazona u oxima. Dan resultados positivos, también, con la reacción de Legal.

508

VI. FENOLES

Los fenoles son generalmente poco solubles en agua (excepto los polifenoles), muchos son arrastrables por el vapor de agua y solubles en alcohol y éter. Tienen propiedades ácidas y son solubles en álcalis (lo que permite separarlos de alcoholes que son insolubles en álcalis) pero, a excepción de algunos polifenoles, son insolubles en los carbonatos alcalinos, a diferencia de los ácidos.

Como los alcoholes, debido a los grupos hidroxilos, dan derivados metilados, acetilados y benzoilados, útiles por sus características. El agua de bromo produce a veces combinaciones insolubles. Los fenoles libres dan coloraciones con las soluciones acuosas diluidas de cloruro férrico. Se puede también practicar reacciones de diazotación. Las aminas (p. ej. nitroanilina), previamente diazotadas por el ácido nitroso,

reaccionan con los fenoles para dar hidrazoicos coloreados (estas reacciones son aplicables a la revelación en cromatografía sobre papel). Otras reacciones coloreadas son obtenidas con los aldehídos en medio ácido (vainillina clorhídrica). Los polifenoles son reductores del licor de Fehling y el nitrato de plata amoniacal.

Para la valoración de los fenoles en los aceites volátiles se utiliza sus solubilidades en las soluciones acuosas alcalinas. Se trabaja con balones aforados de 110 ml, de cuello largo y graduado en 1/10 sobre 10 ml. Se introducen 10 ml de esencia y la solución acuosa llevada a 100 ml, se lee el volumen de esencia no combinada que sobrenada en el cuello graduado. Por diferencia se obtiene el contenido de fenoles de la esencia.

Se puede de esta manera, dosificar el eugenol libre de la esencia de Clavo, el timol y el carvacrol de la esencia de Tomillo. En este último caso, si se quiere separar los dos fenoles isómeros, se acidifica la solución alcalina de los fenoles y se agota con éter de petróleo, que luego se evapora dejando un residuo de timol y de carvacrol de los cuales sólo el primero cristaliza a baja temperatura (50°C). (Ver más adelante el Título XIII).

VII. FENIL PROPANOIDES

Los ácidos hidroxycinámicos generalmente aparecen combinados como ésteres. Se obtienen mediante hidrólisis suave alcalina y no ácida, ya que ésta puede inducir a la descarboxilación. Los fenilpropenos son generalmente aislados en la fracción de aceites volátiles conjuntamente con los terpenos volátiles. Se detectan conjuntamente con los aceites esenciales en los extractos etéricos. Se separan en placas de sílica gel con benceno o con mezclas de benceno-cloroformo o de éter de petróleo o con la mezcla de n-hexano-cloroformo (3/2). Con el reactivo de la vainillina se visualizan como manchas coloreadas.

VIII. TERPENOIDES

El isomerismo es muy común entre los terpenoides y se aíslan en el laboratorio como

pares de formas isoméricas, p. ej., los monoterpenos geraniol y nerol. Para la identificación de terpenos volátiles es esencial alternar la CG con otros procedimientos, en especial la CCF. Esta es útil como cromatografía preparativa y también para separaciones en gran escala. Para confirmar la identidad se ha utilizado el espectro IR y la EM, ya que la mayoría de terpenos producen patrones de fragmentación típica.

Con cromatografía gaseosa es necesario controlar la temperatura para lograr una buena separación, utilizando columnas no polares, los hidrocarburos eluyen de acuerdo a su punto de ebullición.

MONOTERPENOS y SESQUITERPENOS

Los monoterpenos y los sesquiterpenos son aislados de los tejidos vegetales con éter sulfúrico, acetona o éter de petróleo. La destilación con vapor se omite por el peligro de oxidaciones o polimerizaciones.

El fraccionamiento preliminar de un extracto crudo en éter sulfúrico o éter de petróleo, por cromatografía sobre ácido silícico, tiene la ventaja de que evita la contaminación de la columna gaseosa con impurezas que pueden estar presentes en los extractos crudos. La sílica gel es el adsorbente más utilizado con solventes tales como cloroformo, benceno, benceno-cloroformo (1/1) y benceno-acetato de etilo (19/1). Cuando se analizan terpenos conteniendo oxígeno, las placas de sílica gel no deben activarse antes de utilizarse, pues la humedad que pueda estar presente ayuda a la separación. Los alcoholes terpenicos se separan mejor con placas impregnadas de parafina en 70% de metanol. Las placas de sílica gel activadas se sumergen primero en parafina al 5% en éter de petróleo por 1 min y luego se dejan secar antes de utilizarse. El solvente cromatográfico, metanol al 70%, también debe saturarse con parafina líquida.

Los métodos generales de detección incluyen el tincimiento con KMnO_4 al 0.2%, cloruro de antimonio en cloroformo al 5%, ácido sulfúrico concentrado o vainillina sulfúrica. Las placas se calientan después de ro-

ciadas a 100°C, hasta total desarrollo de la coloración

TRITERPENOS

Los triterpenos no son volátiles ni arrastrables por el vapor de agua. Sólo se disuelven en agua cuando se encuentran combinados con azúcares (saponósidos). Son extraíbles mediante solventes orgánicos. Algunos se encuentran en la parte insaponificables de las grasas. Presentan reacciones coloreadas de las cuales muchas son comunes a los esteroides: reacción de Salkowski, Lieberman, Rosenthaler, etc.

Todos los tipos de triterpenoides se separan por procesos similares basados en CCF y CG. Las identidades se confirman por punto de fusión, rotación, IR y RMN. La CCF se lleva a cabo casi siempre en placas de sílica gel tratadas con nitrato de plata, donde se separan los triterpenoides, según el número de dobles enlaces presentes en la molécula.

Rociando con el reactivo de Carr Price, se calientan por 10 minutos a 100°C, se produce un rango de coloraciones visibles tanto a la luz normal como a la UV. Si se rocían las placas con solución de Liebermann, se calientan a 90°C por 15 minutos.

Debe recordarse que cuando se detectan triterpenos el tejido vegetal seco debe ser desgrasado primeramente con éter y luego extraído con metanol caliente, los extractos metanólicos concentrados pueden examinarse directamente. La hidrólisis ácida debe efectuarse para liberar los agliconas en caso de que algún glicósido esté presente.

Puede efectuarse CCF en sílica gel con solventes tales como hexano acetato de etilo (1:1), detectando con cloruro de antimonio en cloroformo. Algunas mezclas triterpénicas no se separan por estos procedimientos, como es el caso de las α y β -amirinas que sí lo hacen si se cromatografían en n-butanol NH_4OH 2M (1:1).

Con cromatografía gaseosa se pueden emplear fases líquidas tales como la SE 30, OV 1 (polímero metilsiloxano). Soluciones al 1% y al 3% de estas fases se aplican a soportes sólidos tales como el Cromosorbo W, previamente lavado con HCl y luego silanizado

con dimetildiclorosilano en cloroformo. Se necesitan temperaturas altas de unos 250°C con una velocidad del flujo gaseoso de 50 a 100 ml/minuto.

SESQUITERPENLACTONAS

Para su aislamiento el material vegetal desecado se trata con cloroformo por unas 10-12 horas. Luego de evaporado el solvente, el residuo se extrae con 100 ml de etanol caliente. La solución alcohólica se diluye con igual volumen de solución acuosa de acetato de plomo al 5%. La suspensión se deja reposar por un día y luego se filtra, concentrando el filtrado a baja presión y extrayendo el residuo con cloroformo. El extracto cloroformico se lava con agua y se deseca con sulfato de sodio anhidro, y el cloroformo se destila. El residuo se disuelve en una mezcla de cloroformo-benceno (3:1) y puede separarse por cromatografía.

Con gotas del reactivo de Baljet, producen una coloración anaranjada o roja. Para esta prueba se mezclan iguales volúmenes del reactivo, antes de usarse. Con el reactivo de Tollens las lactonas α , β y γ insaturadas, forman el espejo de plata.

La CCF se realiza sobre placas de sílica gel desarrollando con benceno acetato de etilo (1:1), o cloroformo acetona (4:1). El agente cromogénico puede ser ácido sulfúrico con aplicación de calor. También se ha utilizado satisfactoriamente la solución de vainillina al 1% con ácido fosfórico al 10% en etanol.

LIMONOIDES, MELIACINAS y SIMARUBALIDANOS

Con el reactivo de Ehrlich se evidencia el anillo furánico de limonoides y meliacinas. Se trata el material con unos mls del reactivo y se deja en contacto varias horas con cloruro de hidrógeno, produciéndose un color anaranjado pardo.

Para la CCF se utiliza sílica gel G y como disolventes: benceno-etanol-agua-ácido acético (200:47:15:1). Como reactivo cromogénico se utiliza el p-dimetilaminobenzaldehído al 2% en etanol, dejando las placas en un desecador saturado de cloruro de hidrógeno.

GIBERELINAS

Estos compuestos se separan sobre placas de sílica gel utilizando diversos sistemas, como por ejemplo benceno-butanol-ácido acético (70/25/5) y también benceno-ácido acético-agua (50/19/31). El tiempo de desarrollo es aproximadamente una hora. Las placas se rocían con la mezcla H_2SO_4 -agua (7/3), calentando a $120^\circ C$. Se obtienen manchas amarillo-verdosas, fluorescentes a la luz ultravioleta. Si se utiliza cromatografía gaseosa, las giberelinas deben primeramente convertirse a sus ésteres metílicos o a sus ésteres trimetilsilil, utilizando columnas de 2% QF-1 ó 2% Se-33.

ESTERES TOTALES EN UN ACEITE VOLATIL

Ponga en un Erlenmeyer de 250 ml, alrededor de 10 g exactamente pesados, de la esencia (p. ej. Menta), añádale 10 ml de alcohol previamente neutralizado y 2 gotas de S.I. de fenoltaleína y luego, gota a gota, solución 0.1N de NaOH hasta que aparezca una tenue coloración rosada. Añada 25 ml de solución alcohólica de KOH y refluje al bdm por una hora. Permita luego que la mezcla se enfríe, agregue 20 ml de agua destilada y 3 gotas de S.I. de fenoltaleína titulando el exceso de álcali con HCl 0.5N.

Efectúe una denominación paralela de un blanco donde se exceptúa el NaOH 0.1N. Para el caso del aceite de Menta, cada ml de KOH alcohólico 0.5N consumido en la saponificación equivale a 99.15 mgs de ésteres totales calculados como Acetato de Mentilo ($C_{10}H_{17}CO_2H$).

IX. ESENCIA DE CLAVO EXTRACCION

Coloque 10 g de Clavos (*Eugenia caryophyllata* Fam. Myrtaceae), en un balón de 3 bocas, de 500 ml de capacidad y agregue 150 ml de agua. Monte un aparato de destilación semejante al ilustrado en la Fig. 24-1. Llene el embudo alimentador con agua destilada y caliente la mezcla hasta que comience una destilación continua, hasta obtener 100 ml de destilado.

Extraiga el destilado en embudo de separación, con dos porciones, de 10 ml c/u, de cloruro de metileno. Reúna las porciones y evapore el solvente. En un tubo de ensayo tarado deposite el residuo aceitoso, pese y calcule el porcentaje de rendimiento del aceite.

CONTENIDO FENOLICO

5 ml de aceite de Clavos obtenido anteriormente, se introducen en una fiola tipo "Cassia" de 100 ml, cuyo cuello esté graduado de 0 a 5 ml, en intervalos de 0.05. Agregue 75 ml de KOHN y agite la mezcla por 5 minutos, caliente por 10 minutos al bdm, agitando la fiola algunas veces y luego permita enfriar a temperatura ambiente. Una vez completamente separados los líquidos, añada suficiente solución alcalina para llevar hasta la porción graduada del cuello de la fiola el menisco inferior de la capa de aceite. Deje reposar por unas 18 horas.

Lea el volumen del líquido no disuelto, el cual, sustraído del volumen de la muestra, informa la cantidad de fenoles presentes en la misma.

IDENTIFICACION

a) DETERMINACION DEL ESPECTRO INFRARROJO DEL ACEITE

(Rico en eugenol), interpretando los picos referenciales, de acuerdo a la Fig. 29-1.

b) PREPARACION DEL DERIVADO, EL BENZOATO DE EUGENOL

Del crudo eugenol (4 alil, 3 metoxi fenol), se miden 0.2 ml y se colocan en un tubo de ensayos conjuntamente con 1 ml de agua. Añada gotas de NaOH M, hasta disolución del aceite (esto es, puede haber turbidez pero no gotitas separadas). Luego, muy cuidadosamente, agregue 0.1 ml (5 gotas) de cloruro de bencilo, evitando un exceso de éste. Caliente la mezcla al bdm por 10 minutos. Deje enfriar y frote las paredes del tubo hasta solidificación de la mezcla. Si no se logra la solidificación, entonces póngala en baño de hielo. Si todavía persiste la consistencia gomosa, entonces

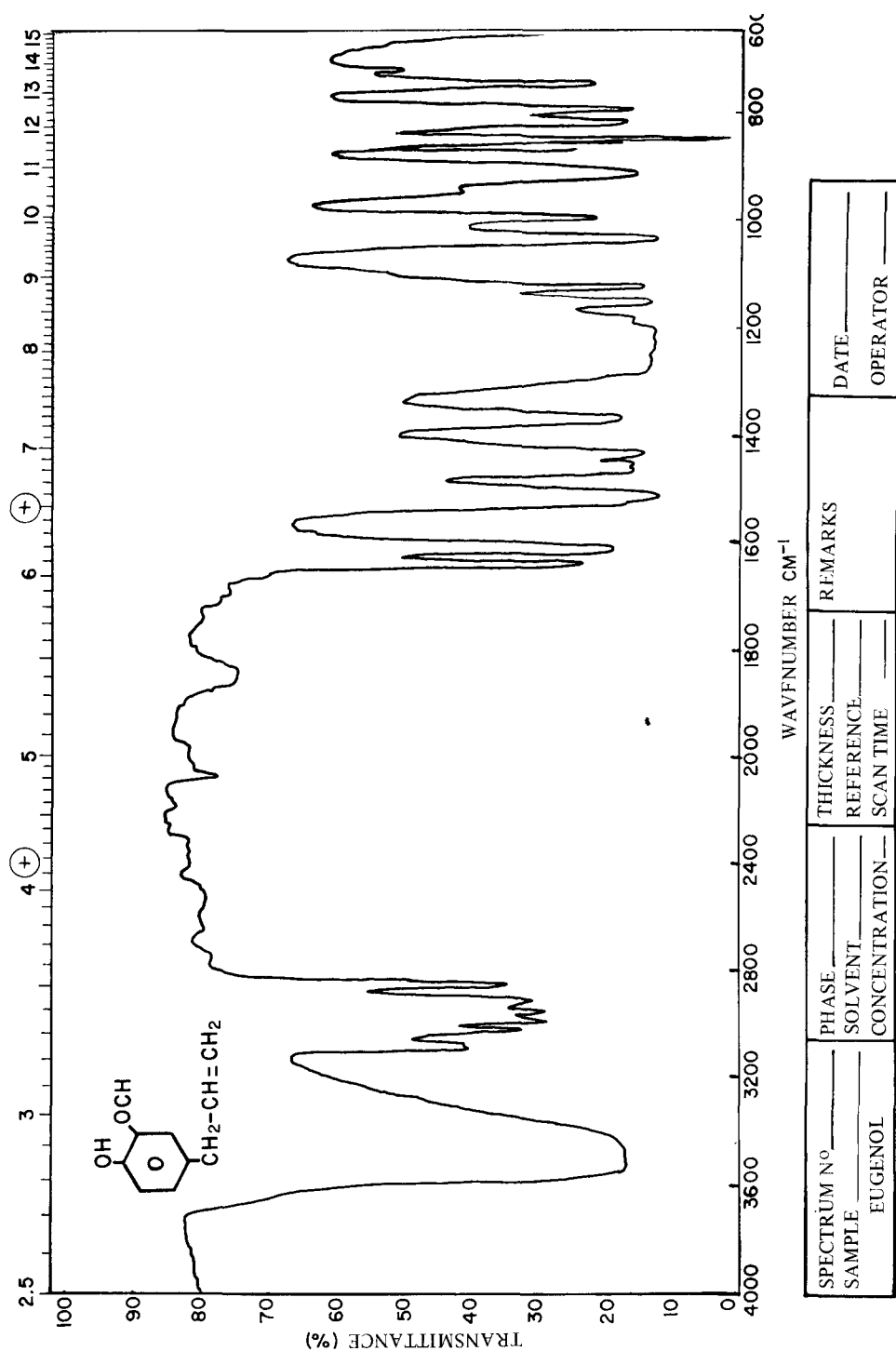
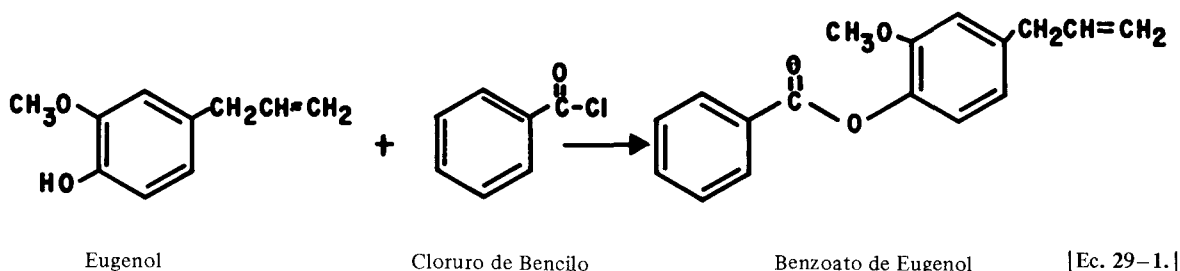


Fig. 29-1. Espectro infrarrojo del Eugenol.

ces agregue unas gotas de metanol, frotando simultáneamente las paredes del tubo, mantenido en el hielo. Finalmente filtre el sólido a través de embudo de Hirsch, lavándolo cuidadosamente con un poquito de agua. Recrístalice a partir de metanol. El P. F. del benzoato de eugenol es de 70°.

La Ecuación 29-1 ilustra la reacción lograda.



X. ACEITE DE CANELA

EXTRACCION DEL CINAMALDEHIDO:

Coloque 15 g de canela pulverizada (*Cinnamomum zeylanicum*, Fam. Lauraceae), en un aparato de destilación, y agregue al balón 100 ml de agua caliente. Conecte el vapor, comenzando lentamente, continuando hasta la recolección de 100 ml de destilado.

Coloque el destilado en un embudo separador y extraígalo con dos porciones de 10 ml c/u. de cloruro de metileno. Descarte la capa acuosa y seque la capa metilénica con sulfato de sodio anhidro. Filtre y concentre en un baloncito hasta que sólo permanezca un pequeño residuo aceitoso. Calcule el porcentaje de aceite presente en la muestra.

IDENTIFICACION:

a) DETERMINACION DEL ESPECTRO INFRARROJO DEL ACEITE:

Interpretando los picos referenciales, según la Fig. 29-2.

b) PREPARACION DEL DERIVADO:

La semicarbazona del cinamaldehído.

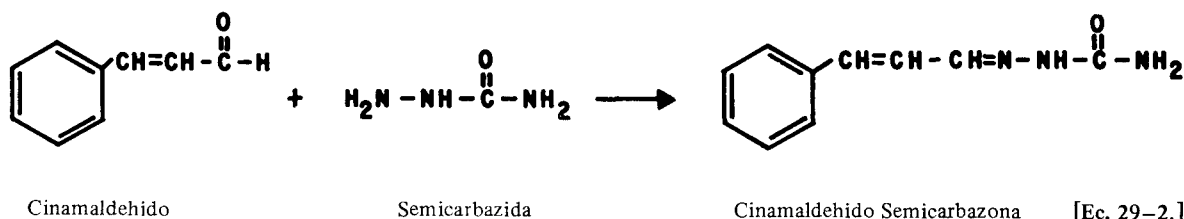
Disuelva 0.20 g de cloruro de semicarbazida

y 0.30 g de acetato de sodio anhidro (buffer) en 2 ml de agua. Añada luego 3 ml de etanol absoluto. Esta mezcla se le añade al aceite de canela obtenido previamente y caliente al bdm por 5 minutos. Enfríe en reposo, permitiendo la cristalización de la semicarbazona formada. Filtre a través de un embudo de Hirsch y recrístalice a partir de metanol. El P.F. debe ser 215°. La reacción se efectúa de acuerdo a la Ecuación 29-2.

XI. ESENCIA DE ANIS COMUN

EXTRACCION

Coloque 10 g de Anís (*Pimpinella anisum*, Fam. Umbelliferae) molido, en un balón de 500 ml de tres bocas y añada 150 ml de agua. Monte un aparataje tal como se ve en la Figura 24-1 utilizando una fiola de 125 ml para recibir el destilado. Llene el embudo ali-



mentador con agua. Caliente la mezcla hasta que la destilación comience y luego empiece a añadir agua desde el embudo a manera de mantener siempre el nivel original. Colecte cerca de los 100 ml. de destilado.

En un embudo de separación se trata el destilado con dos porciones, de 10 ml cada una, de cloruro de metileno. Si las capas de cloruro de metileno se separan cuidadosamente, el secado se hace innecesario. Evapore el cloruro de metileno al bdm y transfíralo a un tubo de ensayo tarado, y concéntralo hasta un residuo aceitoso. Pese y calcule el rendimiento del aceite.

IDENTIFICACION

a) PREPARACION DEL DERIVADO, EL DIBROMURO DE ANETOL:

El aceite esencial de Anís está predominantemente constituido de anetol (p-trans-propenil-anisol). Este éter tiene un punto de fusión un poco por debajo de la temperatura ambiente y el compuesto puede cristalizarse por enfriamiento en un baño de hielo. Como el anetol es sólo un 80% puro en esta etapa, y tiene un punto de fusión tan bajo, es preferible convertirlo al dibromuro para su caracterización. Para esto se disuelve el anetol en 1 ml de pentano y se enfría en un baño de hielo en un beaker pequeño; se agrega luego gota a gota una solución de bromo en pentano al 10% hasta que el color rojo persista; la solución se concentra entonces al bdm hasta más o menos 1 ml de volumen. En este estado se pueden separar unas gotas rojizas aceitosas. Transfiera la solución de pentano con una pipeta a un tubo de ensayo limpio de 10×75 mm, enfríe y raspe las paredes del tubo para lograr la cristalización. Colecte el dibromuro y recritalice, utilizando cerca de 1 ml de pentano. Determine el punto de fusión y compárelo con el dibromuro de anetol puro.

CROMATOGRAFIA:

Un extracto etérico de los granos de Anís, se siembra sobre placas de sílica gel. Desarrolle el cromatograma con una mezcla de benceno-cloroformo (1:1) durante unos 45 minutos.

Examine las manchas de las placas secas a la luz ultravioleta. Rocíe una de las placas con el reactivo de vainillina sulfúrica y caliente a 100° C por 10 minutos para desarrollar los colores. Rocíe la segunda placa con el reactivo 2,4-DNP y observe las manchas anaranjadas sobre el fondo amarillo.

XII. ESENCIA DE NUEZ MOSCADA

AISLAMIENTO DE LA TRIMIRISTINA:

30 g de Nuez Moscada (*Myristica fragans*, Fam. Myristicaceae) molidos, se refluja con 200 ml de etanol. Aparecen cristales de trimiristina que se filtran por succión y se lavan con etanol frío. PF: 54-55° C. Concentrando las aguas madres se obtiene un residuo que puede disolverse en 20 ml. de éter de petróleo y cromatografiarse en una columna de 10 g. de alúmina activada, eluyendo con éter de petróleo. El aceite obtenido por evaporación del solvente se lleva a destilación fraccionada. Punto de ebullición: 150° C a 15mm.

SAPONIFICACION DE LA TRIMIRISTINA:

5 g de trimiristina se refluja con 75 ml de KOH al 3,5% en etanol durante una hora. Se añaden 150 ml de agua y luego se destila bajo presión reducida para remover el etanol. La solución filtrada se acidifica con HCl y se deja a temperatura ambiente hasta solidificación del ácido mirístico. Se filtra por buchner y se lava con agua. Se recritaliza a partir del etanol diluido. PF: 51-52° C.

XIII. ESENCIA DE TOMILLO

VALORACION DE TIMOL y CARVACROL

El timol y su isómero carvacrol son fenoles cíclicos que se pueden salificar con NaOH, haciéndolos hidrosolubles. La parte no soluble de la esencia se separa como la capa superior de la mezcla y al determinar su volumen,

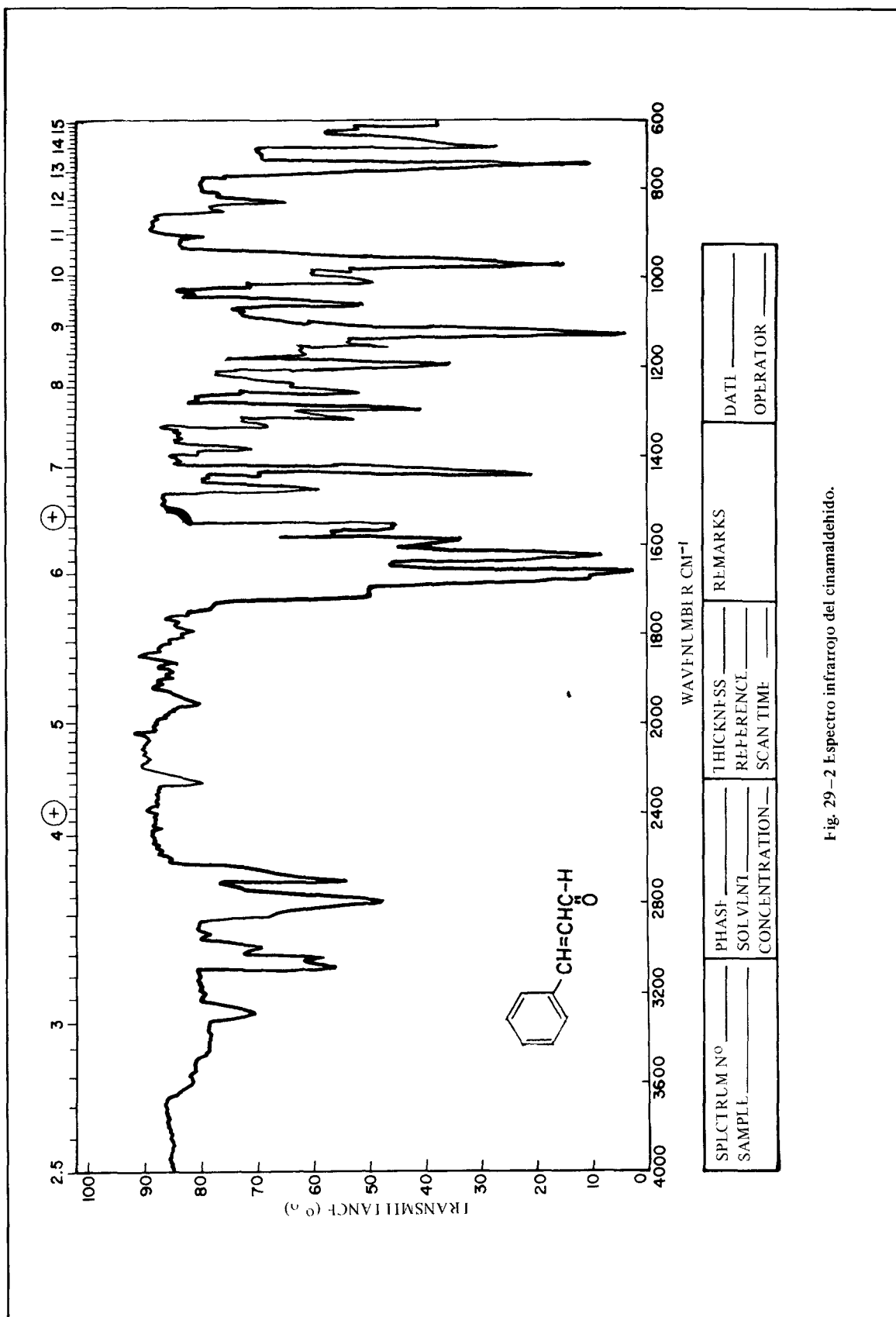


Fig. 29-2 Espectro infrarrojo del cinamaldehido.

por diferencia, podemos conocer el volumen correspondiente a dichos tenoles.

En una matraz para aldehídos se depositan 5 ml de esencia de Tomillo (*Thymus vulgaris*, Fam. Labiateae) y 50 ml de NaOH al 5%, agitando y calentando al bdm por 15 minutos. Enfriando el balón se le hace rotar para despegar las gotas oleosas de las paredes. Se deja en reposo 30 minutos. Agregue agua destilada hasta que la zona de separación neta ocupe el cero de la escala y léanse los mililitros de la capa aceitosa directamente en el cuello del matraz. Si restamos este valor de 5 y el resultado se multiplica por 20, hallaremos la cantidad de timol y carvacrol presentes en la muestra.

XIV. ALCANFOR

Es obtenido de la corteza del Alcanforero (*Cinamomum camphora*, Fam. Lauraceae), o producido por síntesis.

ENSAYOS:

- Examine dos muestras de alcanfor, una natural y otra sintética, y observe las diferencias organolépticas;
- Ponga un pedacito de alcanfor en una lámina, agréguele 2 gotas de cloroformo y mezcle; deje evaporar y observe los cristales al microscopio;
- Microsublime unos miligramos de alcanfor y colecte el sublimado sobre una lámina; observe los cristales al microscopio. ¿Son iguales a los obtenidos en el cloroformo anteriormente?
- Diferenciación del alcanfor natural del sintético: 10 g de alcanfor natural se disuelven en c.s. de alcohol de 95 para hacer 50 ml y se examina a 20°C, en tubo de 100mm. El poder rotatorio es de 8.840.

INVESTIGACION DE ADULTERACIONES.

- Clorhidrato de pineno: Coloque en una cápsula de porcelana 1 g de alcanfor: quemé el material y recoja el humo que se desprende en un vaso de precipitados previamente humedecido con agua destilada

o a v. filtre, al agregar S.R. de nitrato de plata sobre el filtrado, no debe aparecer turbidez alguna;

- Acido esteárico y sustancias de naturaleza ácida: Coloque en un tubo de ensayo aproximadamente 1 g de alcanfor. Adicione 1 ml de alcohol absoluto y unas gotas de fenolftaleína, debe aparecer enrojecimiento con el agregado de 0.1 ml de KOH 0.1N.
- Presencia de humedad: Coloque en un tubo de ensayo 10 ml de bencina y adicione una pequeña cantidad de alcanfor. Luego de agitar, la solución debe permanecer completamente límpida;
- Investigación de amoníaco: Coloque en un tubo de ensayo una pequeña cantidad de alcanfor, agregue más o menos 10 ml de NaOH al 10% caliente. Aproxime a la boca del tubo una varilla humedecida con HCl, no deben desprenderse vapores blancos.

SINTESIS QUIMICA:

Se disuelven 10 g de canfeno en 30 ml. de ácido acético y 2 ml de ácido sulfúrico, calentando al bdm por 20 minutos. Se añaden 20 ml de agua y la mezcla se deja enfriar. Se separa el éster, que se lava con solución diluida de Na_2CO_3 y luego con agua, se deseca. Se destila a presión y así se obtiene el acetato de isobornilo. 10 g de este acetato se refluja con 5 g de KOH en 30 ml de etanol y 10 ml de agua, durante una hora. Se añade agua fría y se obtiene isoborneol sólido, el cual se filtra a través de buchner, lavándolo con agua.

5 g de este isoborneol se depositan en 10 ml de acetona y se le añaden 7 ml de una solución preparada disolviendo 18 g de trióxido de cromo en 16 ml de ácido sulfúrico. Después se le añaden 30 ml de agua y la mezcla se deja en reposo por una hora a temperatura ambiente. Se destila y el alcanfor sólido se separa por filtración y se lava con agua. Este sólido, por sublimación, produce alcanfor puro, de punto de fusión 176°C.

XV. RESINAS Y DROGAS RESINOSAS

Las resinas constituyen un grupo de pro-

ductos naturales difíciles de definir, ya que generalmente son mezclas complejas

Las resinas naturales se clasifican arbitrariamente en simples, complejas y mixtas. Las simples consisten en una mezcla de diferentes sustancias que imparten las denominadas propiedades resinosas: su forma física, su rigidez y otras propiedades. Estas sustancias son los ácidos resínicos, alcoholes resínicos y resenos. Las resinas mixtas poseen otros componentes además de las resinas simples, generalmente aceites volátiles, en cuyo caso la mezcla se denomina *olcoresina*. Si está presente también una goma, entonces son *oleogomoresinas*.

Se presentan también exudados resinosos que contienen ácidos benzoicos y/o ácidos cinnámicos y/ó ésteres de estos ácidos, además de principios volátiles; tales productos se denominan *balsamos*, los cuales son bastantes aromáticos y se obtienen sometiendo el árbol a incisiones, o dañando su corteza.

Estos productos son definidos por sus características organolépticas, su consistencia,

densidad, solubilidad en agua, en alcohol y otros solventes. También por la determinación de los índices de acidez, de saponificación y de vodo y por la dosificación de cenizas.

EXTRACCION DE UNA RESINA SIMPLE

A una muestra de 50 g de polvo (p. ej. Jalapa, *Exogonium Purga* Fam. Convolvulaceae), se le añaden 50 ml de alcohol, en un balón con tapa, permitiendo la maceración por más de una hora, o extrayendo en un Soxhlet. Filtre la mezcla y lave el residuo con una pequeña porción de alcohol (10 ml). Evapore el filtrado y los lavados en una cápsula, hasta consistencia súpida. Luego lentamente y con agitación vierta este extracto sobre 100 ml de agua caliente y acidifique con HCl. Colecte el precipitado en un filtro, lavando repetidas veces con agua destilada. Deseque y determine el peso de la resina y su porcentaje de rendimiento.

CAPITULO 30

EXTRACCION,
ANALISIS
Y
CARACTERIZACION
DE
ESTEROIDES,
PIGMENTOS,
TANINOS
Y
MISCELANEOS



El sisal (*Agave sisalana* L.) constituye materia prima para fabricación de textiles y papel. Su azúcar fermentado produce el cocuy o tequila, y del desperdicio de sus hojas se obtiene la hecogenina, punto de partida para la síntesis orgánica de cortisona y hormonas sexuales.

I. ESTEROLES

EXTRACCION GENERAL

Después de secado y molido, el material vegetal se trata con solventes no polares; evaporado el solvente, se saponifica el residuo con KOH; retomando con éter sulfúrico, éste atrapa los esteroides, quedando los ácidos en la fase acuosa. El éter se seca con sulfato de sodio anhidro, se evapora y al residuo se le practica cromatografía.

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Las placas se preparan con 30 g de sílica gel G y 60 ml de agua, agitando por 30 segundos. Se dejan a temperatura ambiente por 30 minutos y luego se llevan a la estufa a 130° C, por 45 minutos. Después de enfriar se rocían con solución de nitrato de plata al 15% en metanol y se activan a 120° C por 30 minutos.

La muestra se disuelve en cloroformo (1 mg/ml.), solvente que se utiliza como fase móvil. Como sistemas se usan benceno-cloroformo (9:1) y benceno-acetato de etilo (4:1).

Como agentes cromogénicos se utilizan el reactivo de Lieberman-Burchard, el tricloruro de antimonio, los vapores de yodo y el ácido p-toluensulfónico en benceno. Otros reveladores son el ácido sulfúrico al 50%, el ácido ácido fosfomoblídico en etanol al 10%, o una mezcla de ácidos acéticos y clorosulfónico

(1:1). Los esteroides se detectan rociando el revelador, seguido de calentamiento a 150°, por 15 minutos.

EXTRACCION DEL ESTIGMASTEROL DEL ACEITE DE SOYA

A 165 g de aceite de Soya (*Glycine soja*), crudo, se le añaden 800 ml de etanol absoluto y 150 g de KOH, disueltos en una mínima cantidad de agua. Esta mezcla se refluja por 2 horas al bdm. Después de la saponificación se le añaden 800 ml de agua y la solución se extrae con éter. La extracción del material insaponificable se logra por agitación de la mezcla por una hora, para separar y decantar la capa etérea. Los extractos se concentran.

II. SAPOGENINAS

EXTRACCION

Diversos métodos se han publicado concernientes a la extracción de sapogeninas de material verde crudo. Generalmente, se realiza un tratamiento con etanol o isopropanol, en caliente y luego concentración de dicho extracto. Puede desgrasarse el material con benceno y luego hidrolizarse con HCl 4N a unos 80° por unas dos horas, y las sapogeninas resultantes extraerse con éter de petróleo. Después de una acetilación y purificación alcalina, el acetato de la sapogenina se deseca y pesa. Un rendimiento menor del 0.1% de sapogenina pura se considera insignificante.

Las sapogeninas crudas se purifican mediante uso de solventes y se separan por cromatografía. Las geninas pueden identificarse por sus constantes, punto de fusión, rotación óptica, espectros de absorción y por reacciones químicas características.

Con el reactivo de Lieberman, estas sustancias insaturadas dan coloraciones, igual que los esteroides.

Las sapogeninas triterpenoides se reconocen con el reactivo de Noller, disponiendo de unos 5 mg de la sustancia y haciéndola reaccionar con 4 gotas del reactivo, observándose cambios de coloraciones.

REACCION DE LIEBERMANN

La mezcla de 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de cloroformo, se enfría a 0° y luego se le agrega una gota de ácido sulfúrico. La sustancia, disuelta en cloroformo, se pone en contacto con el reactivo, si se producen coloraciones azul-verde-rojo anaranjado, la reacción es positiva para esteroides que contienen dos doble enlaces conjugados.

EXTRACCION DE LA HECOGENINA

5 kilos de la muestra triturada, p. ej. hojas de Sisal (*Agave Sisalana*, Fam. Agavaceae), se extraen con 6 litros de etanol de 95 al bdm por 12 horas, se filtra en caliente. El residuo de la destilación del solvente se hidroliza por reflujo durante 2 horas con 1.5 litros de ácido clorhídrico 2N en etanol. La mezcla enfriada se filtra y se diluye con dos litros de éter. Esta solución se lava con agua y luego con hidróxido de sodio al 5%, de nuevo con agua y finalmente se evapora. Los ésteres grasos se hidrolizan refluendo el residuo con 3 volúmenes de KOH alcohólico al 10% durante 30 minutos. La mezcla hidrolizada se enfría y se extrae con éter, la solución etérea se lava con agua y se evapora hasta un volumen pequeño. La fracción de sapogenina cruda se separa y se disuelve en acetona. P.F. de la hecogenina 256-260° C.

522

III. GLICOSIDOS CARDIOTONICOS

Para este caso, generalmente lo que se caracteriza y valora son las geninas. Después de una hidrólisis ácida del extracto vegetal (1 o 2 veces purificado previamente con plomo) se retoma la genina con éter o cloroformo. Al residuo de la evaporación se le practican reacciones coloreadas algunas de las cuales son aplicables a la valoración colorimétrica y al revelado en la cromatografía sobre papel.

La reacción de Liebermann no es empleada en general, excepto para las sustancias derivadas del bufanólido. La reacción de Keller-Kiliani es característica de los 2 desoxiazúcares. Para todos los cardenólidos se emplean las reacciones con los derivados nitrogenados en medio alcalino, debido al anillo lactónico pentagonal. El reactivo de Baljet (ácido pícrico) coloración anaranjada estable con el reactivo de Kedde (ácido dinitro-3,5-benzoico) coloración roja bastante estable con reactivo de Raymond (m-dinitrobenceno) coloración volátil fugaz. Además el ácido trichloroacético (puro o con un oxidante) da una fluorescencia útil para la caracterización de los heterosídeos digitalicos.

Los glicosidos de los estrofantos se han separado por CC sobre sílica gel con el sistema acetato de etilo-piridina-agua (5:1:4).

DIGITAL

EXTRACCION

Triture 40 g de hojas frescas de Digital (*Digitalis purpurea*) equivalentes a unos 8 gramos de la droga seca, con 400 ml de agua destilada calentada a 70° C por 10 minutos. Filtre a través de gaza. Extraiga tres veces con metilisobutil cetona (las emulsiones desaparecen por calentamiento). Concentre la solución cetónica a baja presión y a temperatura no mayor de 60° C, dejando que la evaporación finalice a temperatura ambiente.

METODO ALTERNO

Agite durante 24 horas 30 g de hojas de Digital con 270 ml de agua. El extracto se fil

tra por algodón. En un matraz aforado de 200 ml se depositan 180 ml del filtrado, 6 ml de solución de acetato de plomo al 30% y después de agitar bien, el precipitado resultante se separa por centrifugación. Se mezclan 150 ml del líquido sobrenadante con 15 ml de una solución de fosfato disódico al 10% y se agita vigorosamente, a los cinco minutos, se separa el precipitado en una centrífuga, 110 ml de la solución sobrenadante se agitan seis veces con porciones de 50 ml de cloroformo. Los extractos reunidos se concentran, se lavan con cloroformo en un matraco aforado de 10 ml y se completan hasta la señal de aforo con el mismo disolvente. Estos 10 ml de solución de extracto corresponden a 1 g de droga.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Se hace sobre placas de Sílica gel H, activadas por 60 min a 120°C.

El esquema de aplicación es como sigue: la placa (20×20 cm) se divide en cinco bandas de 3 cm de ancho, dejando 2,5 cm libres en los bordes. Las soluciones problema y patrón se aplican en estrías con micropipetas.

Banda 1	50 ul de solución patrón (=10 ug de digitoxina)
Banda 2	300 ul de solución del extracto
Banda 3	150 ul de solución patrón (=30 ug de digitoxina)
Banda 4	300 ul de solución del extracto
Banda 5	250 ul de solución patrón (=50 ug de digitoxina)

El revelado se efectúa con cloroformo metanol (92:8) y sin dejar secar, se toca la placa con solución de yodo al 1% en cloroformo metanol (50:50). Los glucósidos aparecen como bandas pardo-amarillentas, que se demarcan inmediatamente ya que el yodo se desvanece rápidamente.

VALORACION

Las zonas de digitoxina se desprenden de la placa mediante raspado y se depositan en matraces aforados de 10 ml, mezclándolas con porciones de 0.5 ml del reactivo de xantidrol. Los matraces se calientan diez minutos

en un baño de agua a 40°C agitando repetidamente. Luego se sumergen tres minutos en una mezcla de hielo y agua fría. Después, se completan hasta la señal de entrarse con ácido acético (96%).

Las extinciones de las soluciones separadas por centrifugación de la sílica gel, se comparan en un espectrofotómetro a 525 nm, o en cubetas de 2 cm de un fotómetro, empleando un filtro adecuado, contra una solución de 0,5 ml de reactivo de xantidrol completando con ácido acético (96%) hasta 100 ml. De la curva de contraste trazada con las extinciones de los valores patrones se deduce el contenido de digitoxina. Es necesario trazar una curva para cada determinación.

IDENTIFICACION DE CARDENOLIDOS

Reacción de Liebermann

A una solución de glucósido en ácido acético glacial se le añade una gota de H₂SO₄ concentrado. Se nota un cambio de color que varía del rosado al rojo-violeta-azul y verde. Esta reacción es debida a la porción esteroideal de la molécula glucosídica.

Reacción de Keller-Killiam

Para los glucósidos que poseen desoxiazúcares en su molécula, esta reacción será positiva. Se disuelve la droga en acético glacial conteniendo trazas de FeCl₃. Luego se dispone debajo de la capa acética una porción de H₂SO₄ con igual porción de FeCl₃. En la superficie de contacto se desarrolla una coloración rojo intenso que podrá extenderse a la capa acética.

Reacción de Kedde

1 mg del material vegetal, más dos gotas de reactivo. Los cardenólidos producen color azul o violeta que posteriormente desaparece.

Reacción de Legal

Al material disuelto en piridina (1 mg) se le añaden gotas del reactivo de Legal, recientemente preparado, seguido de 3 gotas de NaOH 2N. Aparece color rojo intenso.

1 mg del material disuelto en gotas de etanol al 50%, se le agregan 2 gotas del reactivo, seguido de tres gotas de NaOH al 20% acuoso. Se produce una coloración azul a violeta.

Cuando se utiliza la CCF empleando como adsorbente la sílica gel G, las fases móviles más comunes son acetato de etilo-acetona (9:1) y metiletilcetona-cloroformo-formanida (5:2:1). Si es bidimensional, acetato etilo-metanol-agua (16:1:1) y cloroformo-piridina (6:1).

Como reveladores se han utilizado una solución de ácido tricloroacético al 25% en cloroformo, calentando por unos 15 minutos a 110°, y observando a la luz UV. Con la solución del ácido 3,5-dinitrobenzoico al 2% en metanol, combinado con igual volumen de KOH 0.5N en agua, las manchas de tornan de color violeta.

IV. POLICETILENOS

EXTRACCION DE LA CLOROFILA

A 5 g de hojas frescas, en una licuadora, se le añade una punta de espátula de CaCO_3 con el fin de neutralizar la acidez del tejido. Tritúrese por dos minutos el material con una mezcla de 40 ml de acetona y 10 ml de bencina. Filtrese la solución por embudo buchner. Recoja y filtre el resto del material triturado, con otra porción del solvente. Estos extractos se vierten en un embudo de separación donde se le añaden 15 ml de bencina y 200 ml de una solución de NaCl al 10%, la cual facilita el paso de los pigmentos de la fase acetónica a la bencínica. Después de agitar cuidadosamente y en sentido circular, deseche la capa inferior cetónica salina. A la fase bencínica (que contiene los pigmentos) añada 400 ml de agua destilada agitando cuidadosamente para eliminar los posibles restos de acetona. Esta solución bencínica se vierte en un cilindro volumétrico de 50 ml, hasta el nivel de enrase, para obtener un extracto de pigmentos de 5 g de hojas en 50 ml de bencina.

CROMATOGRAFIA DE COLUMNA

Prepárese una columna de almidón utilizando un tubo de aproximadamente 50 cm de largo $\times$ 2 cm de diámetro en la forma siguiente. Conecte la columna a un Kitasato y al hacer vacío vaya agregando lentamente a través del embudo, golpeando levemente las paredes y apretando con un émbolo desde arriba, polvo de almidón (previamente secado en la estufa a 50°C), de manera que se distribuya homogéneamente, sin dejar grietas que puedan obstaculizar la buena separación de los pigmentos. Una vez lista la columna, infiltrense en ella 3 ml del extracto bencínico, sin permitir que se seque la superficie, agréguese 5 a 10 ml de bencina. Observará que el caroteno corre al frente, separándose de los demás pigmentos.

Agregue ahora la *solución reveladora* (Ver Apéndice F). Una buena separación final mostrará las siguientes zonas en la columna (de arriba hacia abajo): amarilla clara Neoxantina, amarillo verdoso Clorofila b, azul verdoso Clorofila a, amarillo oscuro Violaxantina, rojiza-amarillenta Luteína. El pigmento amarillo que se recoge en la fiola es el Caroteno.

Al haber avanzado la luteína hasta una distancia de 10 cm de la base del tubo, se cesa de añadir solución reveladora y se continúa aplicando succión hasta que la luteína haya llegado al extremo inferior de la columna.

APRECIACION CUANTITATIVA

Con una espátula se cortan las distintas zonas coloreadas de la columna y se distribuyen separadamente en pequeños beakers. Agíguense 20 ml de éter a cada uno y filtrese por buchner, recogiendo el filtrado en cilindros graduados. Añada al embudo otros 20 ml de éter para lavar los posibles residuos de pigmentos todavía retenidos en el almidón. Lleve el filtrado hasta 50 ml y trasvase las soluciones de pigmentos a fiolas pequeñas, que se tapen y guardan refrigeradas para la estimación colorimétrica.

Léase la extinción de los pigmentos aislados en un fotolorímetro con filtro rojo.

(600 680) para las clorofilas a y b y con filtro azul (410 510) para la neoxantina, violaxantina, luteína y caroteno

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Triture en un mortero algunas hojas verdes (espinacas, grama, etc) con unos mililitros de acetona y un doble volumen de éter de petróleo. Vierta esta solución en un embudo de separación y agítela con igual cantidad de agua. Permita la separación de las fases y deseche la capa inferior acuosa, repita el enjuague por dos veces, decante la fase etérea y añada 2 g de sulfato de sodio anhidro. Si la solución del pigmento es muy débil, concentrela evaporándola en una corriente de nitrógeno.

Prepare la papilla adsorbente. Ponga en un beaker 2 g de sílica gel G y añada 18 ml de esta mezcla sobre un portaobjeto que esté perfectamente limpio y esparza la suspensión para lograr una película uniforme. Deseque en la estufa a 110°C, por 15 a 30 minutos. Una vez seco, siembre el extracto de los pigmentos. Luego coloque la lámina en un beaker de 250 ml que contenga una mezcla de benceno-acetona (7/3) y cubralo con vidrio de reloj. Los carotenos son los más rápidos en desplazarse seguidos por la clorofila a, la clorofila b y las xantofilas.

Un procedimiento alternativo consiste en usar una mezcla benceno-acetona (95/5) y desarrollar el cromatograma por media hora, en un recipiente descubierto.

POLICETILENOS DE LA ZANAHORIA

4 zanahorias (*Daucus carota*), bien divididas, se cubren con éter y se guardan en refrigeración por unas 24 horas. El éter es removido y el extracto es desecado sobre sulfato de magnesio, evaporado a sequedad, se deseca a 15°C. El residuo se retoma en un pequeño volumen de n-hexano y se aplica en placas de sílica gel, desarrollando con benceno-cloroformo (10/1), pentano-éter (9/1) o cloroformo-metanol (9/1). Rociando las placas con per-

manganato de potasio al 1% en solución acuosa de carbonato de sodio al 2%, aparecen las manchas de color amarillo. Si se rocían con solución de isatina al 0.4% en ácido sulfúrico concentrado y calentando, las manchas toman color verde oscuro o parduzco.

EXTRACCION DE CAROTENOS DE FRUTOS

Frutos rojos pulverizados se extraen por 4 horas con 200 ml de éter de petróleo. Luego de filtración, el extracto se diluye con 600 ml de éter y se le añaden 100 ml de KOH metanólico al 30%, agitando la mezcla por 6 horas. Se separa la capa etérea, se lava, se seca y se concentra hasta 20 ml. Se diluye con 60 ml de éter de petróleo y se deja en reposo por 24 horas en refrigeración, obteniéndose cristales, que se purifican mediante cromatografía de columna de carbonato de calcio, utilizando como eluyente una mezcla benceno-éter (1/2).

Cuando se trata de cromatografía de carotenos, la escogencia tanto de adsorbentes como de solventes, depende de la relativa polaridad de los compuestos a ser separados. La detección de los carotenos en las placas cromatográficas es facilitada porque son coloreados, aunque dichos colores se esfuman con el tiempo, particularmente si el adsorbente es sílica gel. La identificación final del caroteno se fundamenta en la comparación espectral ya que el espectro de estos es muy característico, entre 400 y 500 nm con un pico mayor alrededor de 450 nm y dos picos menores a ambos lados.

Las posiciones exactas de las tres máximas varían con los tipos de pigmentos y proporcionan métodos suficientes para la identificación. La espectroscopía IR es útil para detectar características estructurales tales como grupos cetónicos o acetilénicos. La RMN y la EM son importantes para el análisis estructural, aunque el uso de la última es restringido debido a la poca volatilidad y a la facilidad de rompimiento, limitándose a la determinación del peso molecular preciso.

El Test de la Bromofluoresceína

La adición de bromo a enlaces no saturados

se utiliza para localizar un gran número de compuestos que tienen dobles enlaces etilénicos. El cromatograma se rocía con una solución de 0.05% de fluoresceína en agua. La placa luego se expone a vapores de bromo; la fluoresceína reacciona con el bromo para formar un colorante rojo, la eosina. Si en el material están presentes sustancias que puedan reaccionar con bromo (compuestos con doble enlace tipo etileno), la fluoresceína conserva su color amarillo normal. Estos compuestos pueden ser localizados fácilmente como puntos amarillos sobre un fondo rosado. La presencia de álcali acentúa el color rojo, mientras que el ácido previene su formación.

ESPECTROSCOPIA DE LOS POLICETILENOS:

El espectro UV es característico en los policetilenos. Casi todos los compuestos muestran una serie de tres o más picos intensos en la región de los 200 a los 320 nm, aunque algunas sustancias no dan picos intensos sino una banda única ancha. En estos casos se recurre al espectro IR por la banda característica alrededor de los 2.200 cm^{-1} para el triple enlace acetilénico. También se complementa con los procedimientos espectrales de RMN y EM. Propiedades espectrales de pigmentos naturales se dan en la Tabla 30-1.

TABLA 30-1

PROPIEDADES ESPECTRALES DE CLASES DE PIGMENTOS VEGETALES

CLASE DE PIGMENTO	RANGO APROX. (nm) ESPECTRO VISIBLE	RANGO APROX. (nm) UV
Carotenos	Amarillo-anaranjado 400 - 500 (pico mayor con 2 menores)	
Clorofila	Verde 640 - 660 y 430 - 470	
Antocianinas	Lila - rojo 475 - 550	275
Antraquinonas	Amarillo 420 - 460	220 - 290
Auronas y chalconas	Amarillo 365 - 430	240 - 260
Betacianinas	Lila 530 - 554	250 - 270
Flavonoles	Amarillo 365 - 390	250 - 270

V. TANINOS

AISLAMIENTO Y PURIFICACION:

El aislamiento de los taninos es problemático por su naturaleza compleja de polifenoles muy relacionados, con propiedades físicas y

químicas muy similares. Uno de los procedimientos utilizados para separar taninos consiste en preparar un extracto etanólico en caliente del material vegetal, concentrarlo, diluirlo con agua y extraerlo con éter para remover clorofilas y ceras. La solución acuosa se trata con bicarbonato de sodio y CO_2 y se

extrae repetidamente con acetato de etilo. A estos extractos combinados se les añade cloruro de sodio, se filtra y evapora, dejando una masa amarillenta, la cual se disuelve en el doble de su volumen de agua caliente. Por enfriamiento, se separan cristales.

IDENTIFICACION:

Una de las reacciones más conocidas para los taninos condensados es la formación de un precipitado rojo insoluble cuando se calientan con un ácido mineral diluido, debido a la formación de antocianidinas a partir de las leucoantocianidinas presentes en los tejidos vegetales. Las leucoantocianidinas son las sustancias más comúnmente responsables por las reacciones atribuibles a los taninos, los que se caracterizan mediante la cromatografía de papel.

METODOS DE VALORACION:

a) PRECIPITACION:

1. Mediante sales de metales pesados (cobre, zinc, estaño, plomo). El precipitado es recogido, pesado y calcinado, para obtener el peso del metal adsorbido.
2. El formol clorhídrico (reactivo de Stiasny) permite precipitar sólo los taninos catecólicos y las catequinas (excepto los taninos gálicos).

Un extracto acuoso se divide en dos porciones: a la primera se le agrega reactivo de Stiasny y el precipitado formado es recogido en un cristal tarado, lavado y secado a peso constante. El peso obtenido corresponde a los taninos catecólicos y a las catequinas. A la segunda porción del extracto se le agrega gelatina salada, la cual precipita sólo las formas más condensadas.

b) COLORIMETRIA:

El método de Lang utiliza la coloración azul producida por el reactivo fosfotungsténico de Folin. Se trabaja con extracto tánico, precipitado por el acetato de zinc. Se efectúa la valoración colorimétrica en el filtrado del ex-

tracto total; por diferencia, se obtiene el contenido en taninos.

c) VOLUMETRIA:

Diversos procesos se han propuesto, basados en la oxidación de los taninos mediante soluciones oxidantes de permanganato, dicromato de potasio o yodo. El exceso de oxidante es estimado por los métodos analíticos conocidos. Estas reacciones no son específicas y muchas sustancias pueden interferir en el proceso.

d) ADSORCION:

Con polvo de cuero, procedimiento industrial que permite evaluar globalmente los diferentes tipos de taninos. Este método no se basa en ninguna reacción química definida y debe realizarse en condiciones muy rigurosas para obtener resultados reproducibles. Una solución acuosa de taninos se prepara en condiciones precisas y una porción alícuota se filtra y evapora en un cristallizador tarado. Un volumen igual es privado de taninos mediante agitación con polvo de cuero cromado (Polvo standard). Después de filtrar, el extracto seco se obtiene por evaporación y se pesa. La diferencia de E_T (extracto soluble total - E_P (extracto sin taninos), corresponde a los taninos presentes.

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD TANICA SOBRE UN MATERIAL BIOLOGICO

Los taninos tienen la propiedad de adherirse a los hematíes, aglutinándolos, lo cual se aprovecha para determinar la actividad fisiológica de las drogas tánicas. Se trabaja con una técnica análoga a la empleada para la determinación del *Indice hemolítico*, buscando la cantidad mínima de solución tánica necesaria para aglutinar los glóbulos rojos, en condiciones determinadas. El exceso de taninos puede evitarse con la reacción de cloruro férrico. Se puede combinar este procedimiento con la colorimetría, efectuando una dosificación colorimétrica en la solución tánica original y en el lí-

quido sobrenadante de los hematíes aglutinados, trabajando con un patrón de ácido tánico

VI. ANTIBIOTICOS

EXTRACCION PROPIAMENTE DICHA Y PURIFICACION.

La mayoría de los antibióticos difunden en los medios de cultivo. Después de algunos días, cuando el título en antibiótico es máximo, se separan los tejidos microbianos por centrifugación o por filtración. La extracción se realiza aplicando los métodos generales siguientes:

- Extracción con solventes orgánicos inmiscibles con el agua, a pH determinado. Muchos antibióticos son bases orgánicas que son desplazadas en medio alcalino. Otros, como la penicilina, con reacción ácida, es extraída a pH 2, se purifica por conversión a la forma de sales,
- Cromatografía de adsorción en columna de carbón y con resinas intercambiadoras de iones, y
- Purificación por cromatografía en alúmina, precipitación de sus combinaciones orgánicas, cristalización de sales, etc.

CARACTERIZACION y DOSIFICACION

El criterio es el mismo que para el ensayo microbiológico. Se debe constatar la inhibición del crecimiento de cultivos de diferentes bacterias, hongos o protozoarios, bajo la acción del microorganismo mismo o del filtrado de su cultivo. Las concentraciones necesarias son variables según los diferentes grupos bacterianos ensayados y para los diversos organismos productores de antibióticos.

Para la valoración se trabaja con respecto a sustancias patrónes.

La cromatografía de papel es utilizada para la purificación de antibióticos. Estos pueden revelarse mediante los reactivos de alcaloides para el caso de macrólidos, tetraciclinas y antibióticos polipeptídicos. Estos últimos también por la ninhidrina (como los aminoácidos)

Después de desarrollado y secado el cromatograma, se aplica sobre una placa sembrada con un cultivo microbiano (*Bacillus subtilis*). Se mantiene algunas horas a baja temperatura evitando contaminaciones. El antibiótico difunde del papel al agar. Se lleva a la estufa a 37°C durante 48 horas. Las bacterias al multiplicarse recubren el agar de una capa opaca excepto en las áreas donde difundió el antibiótico separado por la cromatografía, zonas que son francamente visibles.

CROMATOGRAFIA DE PAPEL DE TETRACICLINAS

Tetraciclinas, clorotetraciclina y oxitetraciclina pueden ser separadas y detectadas individualmente en preparaciones farmacéuticas. Papel del filtro Whatman N° 1, se empapa con un buffer de fosfato de pH 2,5. Se seca y 40 mg del antibiótico se aplican. Se corren al mismo tiempo estándares de referencia de los antibióticos. Se desarrolla cromatografía descendente usando el sistema butanol ácido acético agua (2:1:1). Se seca al aire y se trata con vapores de amoníaco por unos minutos, visualizando las manchas con luz ultravioleta.

VII. ENZIMAS

EXTRACCION DE LA EMULSINA

La emulsina tiene la propiedad de hidrolizar los β glicósidos, actividad selectiva que se utiliza para caracterizar a estos compuestos. A partir de las almendras amargas (*Prunus amygdalus* var *amara*) se pueden obtener significantes cantidades de emulsina. Las almendras se desgrasan por reflujo con éter de petróleo. Luego, a 10 g colocados en un beaker, se les añade 100 ml de una solución de sulfato de amonio (56,5 g de sulfato de amonio en 150 ml de agua destilada), esta mezcla se agita por 5 minutos, se filtra y se desecha el filtrado. 50 ml de la solución de sulfato de amonio mezclados con 50 ml de agua destilada se utilizan para extraer de nuevo las almendras. Se agita por 5 minutos y se filtra. A este filtrado se le añaden 10 g de cristales de sulfato de amonio. La emulsina precipita, se recolecta

y se suspende en 50 ml de acetona, agitando por unos minutos; se filtra y el producto obtenido se deseca sobre ácido sulfúrico.

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA:

Se coloca un volumen dado de una solución de salicina, que represente 100 mg de sa-

licina, en un tubo de ensayo; se le añaden 100 mg de emulsina, agitando bien. Se toma 1 ml de esta solución y subsecuentemente después de cada 5, 10, 20 y 30 minutos, se efectúa la misma operación colocando cada muestra en una placa para la reacción a la gota. Se determina en cada uno el contenido de glucosa. Por último añada un gota de S.R. Cloruro férrico a la solución, observando el color producido.

APENDICE A

**FITOTERAPIA:
PLANTAS
UTILIZADAS
COMO
AGENTES
TERAPEUTICOS**

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Aconitum napellus</i> . Fam. Ranunculáceas	Acónito.	riz	Alcaloides combinados con el Ac. aconítico: aconitina 0.75% (acetil benzoíl aconina), picroaconitina, aconina, neopellina, neolina, mesaconitina e ipaconitina. Inositol. Acs.: ascórbico, cítrico, málico, tartárico.	Sedante, nervioso, antirreumático.
<i>Adonis vernalis</i> . Fam. Ranunculáceas	Adonis.	Planta	Glics.: adonidósido y donivernósido; Ac.: adonidínico; adonitol; colina; resina.	Tónico cardíaco; diurético.
<i>Acacia senegal</i> . Fam. Leguminosas	Goma arábica.	t (exudado)	Arabina (arabatos de Ca, K, Mg); minerales 2.4%; Ac. glucurónico 15%; agua 10-15%.	Emulsionante. Demulcente. Emoliente.
<i>Astragalus gummifer</i> . Fam. Leguminosas	Goma tragacanto.	t (exudado)	Barosina (azúcar) 60-70%; ácid: arábico y urónico 30%.	Emulsionante. Demulcente. Emoliente.
<i>Agave sisalana</i> . Fam. Agavaceae	Sisal, Maguey, Henequén.	h	Saponósidos (hecogenina)	Síntesis de esteroides. Bebidas alcohólicas. Industria textil.
<i>Althea officinalis</i> Fam. Malváceas	Altea.	r, h, fl	Mucílago 35%; pectina 10%; fécula 35%; asparragina (aminoácido) 2%; Azúcar 10%.	Emoliente, expectorante.
<i>Allium sativum</i> Fam. Liliáceas	Ajo.	bulbo.	Ac. vol. 0.9% (polisulfuros); allicina (glic. sulfurado); fermento; glúcidos. Vitaminas A, B ₁ y C; proteína, mucílago, minerales.	Hipotensor; bactericida; antihelmíntico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTÉ UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Aloe vera</i> <i>A. ferox</i> <i>A. perryi</i> Fam. Liliáceas	Aloe, Sábila.	h (zummo).	Glics.: socaloína 7.5-10%; barbaloína 5-30%; capaloína 4.5-9%; Ac. vol.; Resina 16-63% (resinotanoles combinados con ácidos cinámico ó p-hidroxicinámico); antraquinonas libres. Aloína es una mezcla de principios activos; agua 5-10%.	Purgante emetocático.
<i>Arctostaphylos uva ursi</i> . Fam. Ericáceas	Uva ursi.	h	Glics.: arbutina, ericolina, metilarbutina; ácido gálico 6%; tánico 34%; oxal Ca.	Diurético.
<i>Anthemis nobilis</i> . Fam. Compuestas	Manzanilla romana.	fl	Ac. vol. 1%; apigenina (thiidxiflavona); Acis.: antémico, tíglico, isobutírico; n-butanol, alcoholes isobutílico e isoamílico.	Tónico; estimulante; antiespasmódico.
<i>Avena sativa</i> . Fam. Gramíneas	Avena.	fr	Fécula 43%; avenina (proteína); azúcar; goma; celulosa; sales inorgánicas.	El contenido intracarpeal en forma coloidal es emoliente.
<i>Aristolochia serpentaria</i> Fam. Aristolocháceas	Aristolochia.	r, riz	Ac. vol. (0.25-0.4%); sust. amargas; aristolochina (alc.); fécula; aci. aristolóchico (0.5-0.9%).	Alexífera. Aromático, estimulante, diurético, diaforético.
<i>Aspidosperma</i> <i>Quebracho blanco</i> . Fam. Apocynáceas	Quebracho blanco.	c	Alcs.: aspidospermina, yohimbina (quebrachina), asp. dospermatina e hipoquebrachina; ácido tánico 3.5%; quebrachol (colesterol); quebrachito (azúcar).	Estimulante respiratorio; diurético; antiséptico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Atropa belladonna</i> . Fam. Solanáceas	Belladona.	r, h	Alcs. (0,4-1%): hiosciamina, atropina, escopolamina (hioscina), belladonna, apoatropina, belladonna (florescente); metilasculetina (florescente); oxal. Ca; Acis.: málico y clorogénico.	Parasimpaticolítico; Antiespasmódico; inhibidor de secreciones, midriático; anodino.
<i>Arnica montana</i> . Fam. Compuestas	Arnica.	fl	Ac. Vol. 0,05%; arniterina (fistosterina); arnicina (amargo) 4%; ácidos orgánicos; arnidiol (triterpeno).	Irritante local; vulneario. Antirreumático.
<i>Artemisa absinthium</i> . Fam. Compuestas	Ajenjo.	h, fl	Ac. vol. 0,2-0,5% (felandreno, cadineno, absintol libre o combinado); ácido acético e isovalerianico; absintina (glic.).	Tónico; vermífugo. Eménago.
<i>Barosma betulina</i> . <i>B. crenulata</i> . Fam. Rutáceas	Buchú.	h	Ac. vol. 1.2-15% (limoneno, dipteno, mentona, diosfenol); hesperidina o diosmina (glic.), glucosa, ramnosa, Complejo B, tanino.	Diurético.
<i>Brassica alba</i> Fam. Crucíferas	Mostaza blanca.	s	Sinálbina (glic.) 2%, mirosina (enz.), ac. fijo 30%; mucílago 25%.	Rubefaciente en forma de sinapismos. Especie.
<i>Brassica nigra</i> . Fam. Crucíferas	Mostaza negra.	s	Ac. fijo 30%; sinigrina (glic.), mirosina (enz.), mucílago.	Rubefaciente; estimulante digestivo.
<i>Cassia acutifolia</i> Fam. Leguminosas	Sen.	h	Glic. (senósidos alfa y beta, que por H ₂ O dan emodina, ramnetina y ácido crisofánico); colorantes, mucílago, resina, oxal. Ca; alcohol miricífico, fécula.	Laxante; purgante.

NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Cassia fistula</i> . Fam. Leguminosas	Cañafístula.	fr	Azúcar 60%; mucílago; proteínas; oximetilanttraquinonas 1%; ac. vol., pectina.	Laxante; purgante.
<i>Ceratonia siliqua</i> . Fam. Leguminosas	Algarrobo.	fr, s	Sacarosa 25%, azúcares invertidos 10-25%, proteínas, proteasas, tanino.	Laxante buferizante del contenido intestinal.
<i>Carum carvi</i> . Fam. Umbellíferas	Alcaravea.	s	Ac. vol. 3-7% carvona (cet.); d-limoneno (terp.), carveol, dihidrocarvona.	Carminativo.
<i>Cannabis sativa</i> . Fam. Cannabaceas	Marihuana.	h. fl. (panículos)	Cannabina (resina) 15-20%; THC (tetrahidrocannabinol), cannabineno (ac. vol.), oxidasa, oxal. Ca, CaCO ₃ ; colina, trigonelina.	Sedativo, hipnótico. Narcótico.
<i>Cinnamomum camphora</i> . Fam. Laureáceas	Alcanfor.	r, t	Cetona saturada del borneol.	Analéptico. Antiséptico resolutivo; antiespasmódico.
<i>Cinnamomum loureirii</i> <i>C. Zeylanicum</i> <i>C. Cassia</i> (china) Fam. Laureáceas	Canela.	c	Ac. vol. 2-4% (aldehído cinámico, eugenol); tanino 5%; oxal. Ca, manitol.	Estimulante; Carminativo; especia.
<i>Citrus Limon</i> . Fam. Rutáceas	Limón.	fr	<i>Pericarpio</i> : Ac. vol. (terpenos en especial limoneno 95%, sesquiterpenos, aldehídos como citral y citronelal y ésteres como acetato de geranilo); hesperidina (glic.), oxalato Ca; aci. succínico. <i>Jugo</i> : Vit. C (60 mgs% de jugo); Azúcares 2-3%.	Pericarpio; estimulan- te estomáquico; el jugo es antiescorbútico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Cinchona calisaya</i> <i>C. tucupiensis</i> Fam. Rubiáceas	Quina.	c	Cerca de 25 alcs.: Un 7% const. por quinina, quinidina, cinconina y cinchonidina; áci. quínico; quinovina (glic.); áci. cinotánico; oxidasa; fécula.	Antipirético; tónico. El sulfato quinidina es un depresor cardíaco, anhibe la fibrilación auricular.
<i>Citrus aurantium.</i> Fam. Rutáceas	Naranja amarga.	fr (pericarpio)	Ac. vol. 1,5-2,5%; principios amargos; aurantiamarina, naringina e isohesperidina (glic.); áci. aurantiamático (resina) áci. fijo; hesperidina 5-8% (glic.); pectina.	Estomáquico, carminativo.
<i>Cephaelis Ipecacuanha</i> Fam. Rubiáceas	Ipeca.	r	Alcs. emetina, cefalina y psicotrina, 2-2,5%; ácido ipecacuánico 2,25%; fécula 40%; glic. terpenoide (ipecósido).	Emético. Antiamibiano. Expectorante.
<i>Claviceps purpurea.</i> Fam. Hypocreáceas	Cornezuelo, Ergot.	Planta	Alcs. 0.025-4%, activos: ergonovina, ergotamina; Alcs. inactivos: ergosina, ergocristina, ergocriptina, ergocornina y ergotina; Aminas: histamina, tiramina, histidina, colina; ac. fijo 30-35%; ergosterol, colorantes, azúcares, ácidos orgánicos.	Ocitótico; hemostático; vasoconstrictor. Ergotamina es analgésico específico para la migraña. La ergometina previene la hemorragia puerperal causada por la atonía del útero.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Conium maculatum</i> . Fam. Umbellíferas	Cicuta.	h, fr	Alcs. coníina 0.5-3%, conidrina pseudo conidrina y gamma-coneína; ac. fijo; oxal. Ca, fécula.	Al exterior es sedante, alterante; resolutivo. Ingerida es tóxica.
<i>Coffea arabica</i> . • Fam. Rubiáceas	Café.	s	Alcs.: cafeína 1-2%; trigonelina 0.2%; tanino 3-5%; glucosa y dextrina 15%; ac. fijo 10-13%; proteínas, ac. vol., aci. clorogénico; vitaminas B, minerales.	Estimulante del SNC.
<i>Cola nitida</i> . Fam. Sterculiáceas	Cola.	s	Cafeína 3,5%; teobromina 1%; betaína; tanino; lipasa; lípidos 3%; almidón 40%; minerales 3-5%; colina.	Estimulante; astrigente.
<i>Colchium autumnale</i> . Fam. Liliáceas	Cólcico.	tubs, s	Ac. fijo 6%; colchicina (alc.) 0.8%; aci. gálico; tanino; proteínas; fécula, derivados nitrogenados.	Diurético; antigotoso. Investigaciones clínicas.
<i>Crocus sativus</i> . Fam. Iridáceas	Azafrán.	fl (estigmas)	Ac. vol; crocina (glic. colorante, picrocrocina (glic. amargo); lípidos; minerales 5-7%.	Diaforético; estomáquico; especia.
<i>Curcuma longa</i> . Fam. Zingiberáceas	Cúrcuma.	riz	Ac. vol. 1-5%; (Acis. valerianico, caproico; cineol y borneol); curcumina 0,3% (colorante); almidón 30-40%; ac. fijo resina.	Estimulante; carminativo.
<i>Chenopodium ambrosioides</i> , var. <i>anthelminticum</i> . Fam. Chenopodiáceas	Pasote.	inf, fr	Ascaridol (peróxido orgánico 60-80%); p-cimeno 20%; d-alcanfor; l-limoneno.	Antihelmíntico.
<i>Chondrus crispus</i> . Fam. Gigartináceas	Carragén, Musgo de Irlanda.	Planta	Carragina 55-80%; proteínas 10%; Vits. A, B, D; iones inorgánicos sobre todo yodo y arsénico; CaCO ₃ .	Protector de las mucosas; demulcente. Emulsionante.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Chondodendron tomentosum</i> . Fam. Menispermáceas	Curare.	Planta	Alcs.: D-tubocurarina, D-chondrocurina, isochondrodendrina.	Cirugía: como relajante muscular. Contra convulsiones en envenenamientos.
<i>Datura stramonium</i> . Fam. Solanáceas	Ñongué.	h, s	Alcs. 0.7% belladonina, hiosciamina, atropina, escopolamina, apoatropina; áci. clorogénico; ac. vol.	Parasimpaticolítico; antiasmático; narcótico.
<i>Dioscorea mexicana</i> . Fam. Dioscoreáceas	Ñame.	riz	Diosgenina, Almidón.	Síntesis de esteroides.
<i>Digitalis purpurea</i> <i>D. lanata</i> . Fam. Escrofulariáceas	Digital.	h	Glics.: digitoxina 0.3%, digitalina, gitoxina, digitonina; ac. vol.; áci. antirrínico; áci. digitalico; colorantes; tanino.	Cardiotónico. Tratamiento de la distrofia y el glaucoma.
<i>Dryopteris filix mas</i> (<i>Aspidium</i>). Fam. Polipodiáceas	Helecho macho.	riz	Olcorresina 6-15%; ac. fijo 6%.	Tenífugo.
<i>Eucalyptus globulus</i> . Fam. Myrtáceas	Eucalipto.	h	Ac. vol. (eucaliptol 80%, d-pineno, canfeno y otros terpenos); principio amargo; ácis. eucaliptico y tánico; oxal Ca.	Antiséptico respiratorio.
<i>Eugenia caryophyllata</i> . Fam. Myrtáceas	Clavo especia.	inf (botones)	Ac. vol. 15-20% (eugenol presente en un 80%); ácido galotánico; vainillina; eugentina; cariofilina (fitosterol); lípidos.	Aromático; carminativo; débil anestésico.
<i>Ephedra sinica</i> . <i>E. equisetina</i> . Fam. Gnetáceas	Efedra.	Planta	Alcs. 1-efedrina y pseudoefedrina; tanino, colina; minerales.	Dilatador de la pupila; vasoconstrictor; antiasmático; nasocostrictor.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Erythroxylon coca</i> <i>E. truxillense (peruana)</i> . Fam. Erythroxyláceas	Coca.	h	Alc. totales 0.1-2%; cocaína 0.5%; cinamilcocaína, alfa y beta truxillinas. Ecgonina; ac. vol. 0.1-0.5%; tannino; oxalato de calcio, ac. clorogénico; minerales 6-10%.	Estimulante del SNC. anestésico local.
<i>Ferula Assafoetida</i> . Fam. Umbellíferas	Asafétida.	r, riz (gomorresina)	Ac. vol. (terpenos sulfurados) 3-17%; resina 45-60%; goma 25%; ácis.: ferúlico, valérico, fórmico, málico y acético, vainillina.	Expectorante; antiespasmódico; emenagogo.
<i>Fraxinus ornus</i> . Fam. Oleáceas	Fresno.	t (exudación)	Manitol 50-60%; manatrosa 6-16%; manatrosa 12-16%; glucosa; fraxina (glic.); mucílago.	Laxante, demulcente.
<i>Gelidium cartilagineum</i> . Fam. Gelidiáceas	Agar.	Planta	Gelosa 65%; celulosa 3.5%; sustancias nitrogenadas 6%.	Emulsionante y excitante; laxativo.
<i>Gentiana lutea</i> . Fam. Gentianáceas	Genciana.	r, riz	Gles. amargos: genciopirina, genciamarina y genciína; gencianosa (azúcar trisac.); glucosa 12-15%; ácido genciánico.	Amargo; tónico.
<i>Glycyrrhiza glabra</i> . Fam. Leguminosas	Regaliz.	r, riz	Glics.: glicirrina 3-12% y liquiritina; gliciramina (amargo); asparagina; sacarosa; manita; colorante; glucosa; fécula 25-30%.	Edulcorante, laxante; béquico.
<i>Gossypium herbaceum</i> . <i>G. hirsutum</i> . <i>G. barbadense</i> . Fam. Malváceas	Algodón.	r, s (pelos)	Resina ácida 10% (ácido salicílico, fenoles); ac. fijo; fécula; oxal. Ca. Los pelos de la semilla están constituidos por celulosa.	La raíz es emenagogo, abortivo. Preparación de algodón medicinal.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Hamamelis Virginiana</i> . Fam. Hamamelidáceas	Hamamelis.	c, h	Ac. vol.; tanino, principio amargo; áci. gálico; oxal. Ca.	Descongestivo sedante, vasoconstrictor.
<i>Hordeum vulgare</i> . Fam. Gramíneas	Cebada	fr	Maltosa 50-70% (cuando ha germinado); dextrinas 2-15%; proteínas 8%; peptasa y diastasa; fécula; hordenina 0.2% (alc.).	Medicamento fosforado, mucilaginoso y emoliente. Alcaloide simpaticomimético.
<i>Humulus lupulus</i> . Fam. Moráceas	Lúpulo.	inf (femeninas)	Ac. vol. 0.3-1% (terpenos, sesquiterpenos y ésteres); ácis amargos llamados humulona y lupulona; minerales 5-10%; trimetilamina; taninos; cera.	Tónico; anafrodisíaco; sedante.
<i>Hyoscyamus niger</i> . <i>H. albus</i> . Fam. Solanáceas	Beleño.	h, s	Alcs. 0.5-1.5%; hyosciamina y escopolamina; hyoscyrina (glic.), éter butírico; ácido clorogénico.	Parasimpaticolítico; hipnótico; antiespasmódico.
<i>Juniperus communis</i> . Fam. Cupresáceas	Enebro.	fr	Ac. vol. 0.5-1.5%; resina 10%; D-glucosa 15-30%; colorante.	Diurético.
<i>Illicium verum</i> . Fam. Illiciáceas	Anís estrellado.	fr	Ac. vol. 5% (anetol 80%, limoneno, sesquiterpenos); acis. benzico y salicílico; pentosanos; almidón; aleurona.	Carminativo; Estomáquico.
<i>Ilex paraguariensis</i> . Fam. Aquifoliáceas	Mate.	h	Cafeína 2%; glucósidos; tiamina 10%; colina; ac. vol; aci. matevídico; otras vitaminas.	Estimulante; diurético.
<i>Lavandula officinalis</i> . Fam. Labiadas	Lavanda, Espliego, Alucema.	fl	Ac. vol. 0.5-0.7% (geraniol, limoneno, sesquiterpenos, ésteres orgánicos) Resina; cumarina.	Estimulante; carminativo; aromático.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Laurus nobilis</i> . Fam. Lauráceas	Laurel.	h	Ac. vol. 1-3% (cineol, 1-linalol, geraniol, terpinol, eugenol, ácis. valérico y caproico); pentosanos, ac. fijo.	Astringente; estimulante; estomáquico.
<i>Lobelia inflata</i> . Fam. Campanuláceas	Lobelia.	r, t, h, fr	Alcs. 0.25-0.4%; lobelina, lobelánidina, lobelanina; áci. lobélico; ac. vol.; cera; grasa.	Expectorante; emético.
<i>Lycopodium clavatum</i> . Fam. Lycopodiáceas	Licopodio.	Esporas	Ac. fijo 50%; minerales 3-4%; pigmentos amarillos; fitosferina; azúcar; proteínas.	Protectivo de la piel.
<i>Liquidambar orientalis</i> . <i>L. styraciflua</i> . Fam. Hamamelidáceas	Estoraque.	t (bálsamo)	Resinas 50% (alfa y beta estorresinas); cinamato de esterresina 15%; cinamil cinamato (estiracina) 10%; fenil-propilcinamato 10%; ac. vol. 0.5%; vainillina; ácido cinámico libre 5%.	Expectorante; antiparasitario externo.
<i>Manihot utilisima</i> . Fam. Euforbiáceas	Yuca.	r	Almidón 60-70%; prótidos 2-3%; lípidos 4-5%; glic. cianogénico (linamarina).	Usos propios del almidón.
<i>Matricaria chamomilla</i> . Fam. Compuestas	Manzanilla común (alemana).	h, sum	Ac. vol. 0.01% (citral, citronelal, geraniol, linalol); áci. succínico; tanino.	Estomáquico; carminativo.
<i>Mentha piperita</i> . <i>M. spicata</i> . Fam. Labiadas	Menta, Yerbabuena.	h, sum	Ac. vol. 0.25% (mentol y ésteres); resina; ácis.: acético, glicoxálico, oxalacético y pirúvico; tanino.	Carminativo; estimulante; correctivo.

Nombre Científico	Nombre Común	Parte Utilizada	Constituyentes Principales	Usos
<i>Myristica fragans</i> Fam. Myristicáceas	Nuez moscada	s	Ac vol 8-15%, pineno, canféno, dipenteno y los alcoholes d-borneol, geraniol y 1 terpineol, miristicina, safrol, ac fijo 25-40%, fécula	Estimulante; Carminativo, especia.
<i>Myroxylon Balsamum</i> Fam. Leguminosas	Tolú.	t (bálsamo)	Resina 75-80% (éster del ácido cinámico y del toluresinotanol), ac vol (benzoato de bencilo y cinamato de bencilo) 7-8%, áci cinámico libre 12-15%, áci benzoico libre 2-8%, vainillina	Antiséptico bronquial; enfermedades de la piel.
<i>Myroxylon Perenae</i> Fam. Leguminosas	Bálsamo	t (bálsamo)	Ac vol o cinameína 60% (cinamato de bencilo, benzoato de bencilo y cinamato de cinamilo), resinas 30-38% (cinamato y benzoato del peruresinotanol, vainillina, áci benzoico libre, p-e-ruvíol, áci dihidrocínámico.	Antiescabiótico; correctivo en perfumería.
<i>Origanum vulgare</i> Fam. Labiadas	Orégano	h	Ac vol 0.4% (carvacrol, timol, sesquiterpenos), tanino, ac fijo	Estimulante; digestivo.
<i>Papaver somniferum</i> Fam. Papaveráceas	Adormidera	fr (exudado = opio)	Alcs morfina 4-21%, codeína 0.8-2.5%, tebaína 0.5-2%, p-averina 0.5-2%, noscapina 4-8%, laudamina, criptopina, codeína, lantopina, meconina, etc.; áci meconico 3.5%, ácis acetico y láctico, sales, grasas, mucílagos	Hipnótico, analgésico, sedante

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Paullinia cupana</i> . Fam. Sapindáceas	Guaraná.	c, s	Alcs. guaramina (caféina) 5% y guaranatina; tanino 25%; ac. vol.; saponinas, catequina, fécula.	Estimulante; astringente.
<i>Piscidia erythrina</i> . Fam. Leguminosas	Piscidia. Barbasco.	r	Piscidina (glic.); aci. piscídico; oxal. Ca.	Sedante uterino.
<i>Piper nigrum</i> . Fam. Piperáceas	Pimiento.	fr	Ac. vol.: 1-2%; chavicina (resina) 2-4%; piperina (alc.) 4-5-8%; piperidina (alc. líq.); tanino, fécula, lípidos.	Carminativo; rubefaciente, irritante, especia.
<i>Piper Methisticum</i> . Fam. Piperáceas	Kava-Kava.	r, riz	Alcs.: Kavaína, dihidrokavaína, metisticina, dihidrometicina, yangoína; flavokavinas A y B.	Diurético; antiséptico. Eufórico.
<i>Pimpinella anisum</i> . Fam. Umbellíferas	Anís común.	fr	Ac. vol. 1-3% (anetol 85%, metilchavicol, safrol); ac. fijo 3-4%; oxal. Ca.; prótidos 20%.	Carminativo; estomáquico.
<i>Pilocarpus jaborandi</i> <i>P. pinnatifolius</i> . Fam. Rutáceas	Jaborandi.	h	Alcs. 0.7-08%; pilocarpina 1%; isopilocarpina, pilocarpidina, pseudopilocarpina, pilosina; aci. jabórico.	Parasimpaticomimético. Diaforético; sialagogo. En oftalmología es miótico. Antídoto de la atropina.
<i>Piper Cubeba</i> . Fam. Piperáceas	Cubeba.	fr	Aci. cubéico 1-3,5%; ac. fijo 1%; ac. vol. 10-18% (dipenteno, terpinol); resina 2.5-3.5%; cubebina (amargo) 0.4-3%; goma 8%; sales minerales.	Diurético, antiséptico renal.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Pinus palustris</i> . <i>P. silvestris</i> . <i>P. pinaster</i> . Fam. Pináceas	Pino.	t (oleorresina)	Oleorresina: Ac. vol. (pineno, felandreno, limoneno, dipenteno, etc.; pinocarveol, acetato de bórnilo, fenoles 10-30%); resina 70-90%.	El aceite en linimentos contrairritantes.
<i>Physostigma venenosum</i> . Fam. Leguminosas	Habas del Calabar.	s	Alcs.: fisostigmina (eserina), eseramina, eseridina, fisoivenina; ac. fijo; glicósidos; azúcares; resina; sitosterol; proteínas 20%; ácis. orgánicos; fécula 45%.	Colinérgico (oftálmico).
<i>Peumus Boldus</i> . Fam. Monimiáceas	Boldo.	h	Boldoglucina (glic.); boldina (alc.); ac. vol. 2% (ascaridol, cineol, terpenos); taninos, resinas.	Colagogo.
<i>Plantago psyllium</i> . <i>P. major</i> . Fam. Plantagináceas	Llantén.	s, h	Ac. fijo 5%; mucílago 10-15%; proteínas 15%; minerales 2-3%; esteroides; pentosanos; galactanos.	Laxante, demulcente, vulnerario.
<i>Prunus amygdalus</i> , var. <i>dulcis</i> . Fam. Rosáceas	Almendras dulces.	s	Ac. fijo 45-50%; proteína 20-25%; emulsina; sacarosa; asparagina; goma.	Aceite emoliente; cosmetología.
<i>Prunus amygdalus</i> var. <i>amara</i> . Fam. Rosáceas	Almendras amargas.	s	Ac. fijo 45%; amigdalina (glic.) que por H ₂ O da HCN, benzaldehído y glucosa; emulsina (fermento); proteína 20%.	Sedante de la tos.
<i>Prunus laurocerasus</i> . Fam. Rosáceas	Lauro-cerezo.	h	Laurocerasina (glic.) que por H ₂ O produce HCN, benzaldehído y glucosa; emulsina; áci. amigdalico.	Anodino; antiespasmódico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Polygala senega</i> . Fam. Polygaláceas	Polígala.	r	Senegina (glic.); áci. poligálico, salicilato de metilo; resina, pectina; azúcares, proteínas.	Expectorante, sialagogo.
<i>Punica granatum</i> . Fam. Punicáceas	Granado.	r, fr	Alcs. líquidos: 0.5-1%: peletierina, isopeletierina, metilpeletierina. Alc. sólido: pseudo-peletierina; tanino 22%; colorante.	Tenífugo, vermífugo. Astringente.
<i>Rauvolfia serpentina</i> . <i>R. Heterophylla</i> . Fam. Apocynáceas	Rauvolfia.	r	Alcs. 0.7-1.5% (50 conocidos): reserpina, rescinamina, deserpina, d-yohimbina, tetrahydroreserpina, raubasina, reserpina, serpentina, serpentinina, alstonina. Esteroles; alcoholes; subs. fluorescentes; ácis. oleico y fumárico; oxal. Ca.; glucosa; sacarosa.	Hipotensor; tranquilizante.
<i>Rhamnus cathartica</i> . Fam. Rhamnáceas	Espino cervical.	c, fr	Glics.: rhamnoemodina, rhamnocatartina y emodinoantranol; colorante; azúcar; pectina; goma.	Catártico.
<i>Rhamnus frangula</i> . Fam. Rhamnáceas	Frángula.	c	Glics.: frangulina, glucofrangulina y pseudofrangulina, que por H ₂ O dan emodina, ramnosa, glucosa y frangulina; tanino; ac. vol. rhamnol; xilosa; colorantes.	Laxante.
<i>Rhamnus purshiana</i> . Fam. Rhamnáceas	Cáscara sagrada.		Glics. que por H ₂ O dan emodina, isoemodina, áci. crisofánico, aloemodina, metilhidrocrotina, ramnosa y glucosa.	Laxante, colagogo, catártico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Rheum officinale</i> . <i>R. palmatum</i> . <i>R. compactum</i> . Fam. Polygonáceas	Ruibarbo.	r, riz	Principios astringentes glucogalina y tetrarina (glic.); antraglicósidos que por hidrólisis generan hidroximetiltraquinona; emodina; áci. crisofánico; aloemodina; catequina; oxal. Ca.; fécula.	Purgante con acción congestiva.
<i>Ricinus communis</i> Fam. Euforbiáceas	Ricino. Tártago.	s	Aceite fijo 60%; proteínas (globulina, albúminas, nuclealbumina, glicoproteína, ricina); ricinina (alc.); resina; éster del áci. ricinínico y metanol; goma, principio amargo; Vit. E; lipasa.	Purgante catártico. Lubricante.
<i>Rosmarinus officinalis</i> . Fam. Labiadas	Romero.	h, sum	Ac. vol. 1-2% (acetato de bornilo 1,5%, borneol 18%); áci. glicólico; resina; tanino.	Estimulante; Antiespasmódico.
<i>Ruta graveolens</i> . Fam. Rutáceas	Ruda.	h	Ac. vol. Vita. C; rutina (glic.); áci. rutínico (colorante); resina; gomas; taninos; fermentos.	Emenagogo; aumenta la resistencia capilar.
<i>Salix alba</i> . <i>S. nigra</i> . Fam. Salicáceas	Sauce.	c	Salicina (glic.), que por H ₂ O da saligenina y D-glucosa; tanino.	Amargo, astringente.
<i>Salvia officinalis</i> . Fam. Labiadas	Salvia.	h	Ac. vol. 2% (borneol, terpenos, alcanfor); saponina; áci. fumárico, oleonólico y ursólico; resina, oxal. Ca. fécula; amargo.	Estimulante, tónico, febrífugo, especia.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Fam. Sacaromicetáceas	Levadura de cerveza.	Planta	Complejo B; glúcidos 20-30%; lípidos 1-3%; minerales 10%; ergosterol 1%; nucleínas; diastasas.	En deficiencia del complejo Vit. B.
<i>Sambucus nigra</i> . Fam. Caprifoliáceas	Saúco.	fl	Sambunigrina (glic. amargo); ac. vol.; mucílago; resina; tanino.	Diurético; sudorífico; emoliente.
<i>Smilax officinalis</i> <i>S. medica</i> . Fam. Liliáceas	Zarzaparrilla.	r	Glics.: sarsaponina y smilagenina; fitosteroles; resina; ac. vol.; fécula; oxal. Ca.	Tónico; diaforético.
<i>Sytrax benzoin</i> . Fam. Stryacáceas	Benjuí.	c (resina)	Benzorresina 75%: a) éster del ácido cinámico y resinotanol; b) éster del ácido cinámico 17%; ácido benzoico 9%; benzaldehído; vainillina; estracina.	Antiséptico, expectorante. Cosmetología.
<i>Strychnos ignatii</i> . Fam. Loganiáceas	Habas de San Ignacio.	s	Alcs. 2.5-3%: estricnina, brucina, loganina; ac. fijo; proteídos.	Tóxico; estimulante del SNC.
<i>Strychnos nuxvomica</i> . Fam. Loganiáceas	Nuez vómica.	s	Alcs. 1.5-5%: estricnina, brucina, ígasurina; loganina (glic.); ácido clorogénico; mananos y galactanos.	Estimulante del SNC en casos de envenamientos por depresantes. La brucina desnaturaliza el alcohol y resuelve mezclas racémicas.
<i>Strychnos toxifera</i> . Fam. Loganiáceas	Curare.	r, t	Alcs. curarina, curina, protocurarina, berberina, isocondondrina, d-tubocurarina.	Relajante muscular en anestesia; antitético y para disminuir contracciones en epilepsias.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Strophanthus hispidus</i> . <i>S. gratus</i> . Fam. Apocynáceas	Estrofanto.	s	Estrofantinas (mezcla de glic.) 5%; colina y trigonelina; ac. fijo 30%; ácis krómbico y estrofántico; lípidos 30%; esteróles.	Cardiotónico; diurético.
<i>Thea sinensis</i> . Fam. Theaceas	Té.	h	Cafeína 1-4%; teofilina; proteínas 15-20%; minerales 6-7%; lípidos 2-3%; celulosa 20%; aci. galotánico 15%; ac. vol. 0.75-1%; sacarosa; aci. clorogénico.	Estimulante; digestivo; astringente.
<i>Theobroma cacao</i> . Fam. Sterculiáceas	Cacao.	s	Cafeína: 0,36%; tebromina 1-4%; grasa 50%; glucósidos 5-10%; fosfatos 3%; agua 5%; albuminoides 1-14%; tanino 7-8%; Vit. D.	Estimulante; digestivo; astringente.
<i>Thymus vulgaris</i> . Fam. Labiadas	Tomillo.	h, sum	Ac. vol. 02-0.5% (cimeno, dipenteno, borneol, timol, carvacrol); ácis. oleanólico y ursólico; tanino.	Estimulante; carminativo, antiespasmódico.
<i>Tilia americana</i> . <i>T. platyphylla</i> . Fam. Tiliáceas	Tilo.	inf	Ac. vol (farnesol); mucílago; tanino 0.05%.	Diaforético; antiespasmódico.
<i>Urginea maritima</i> . Fam. Liliáceas	Cebolla marina.	bulbo (escamas)	Glics. Escilareno A (crist.) que por H ₂ O produce escilardina A y un disacárido; escilareno B (amorfo) que por H ₂ O produce Escilaridina B; lípidos; esteróles; minerales.	Diurético; cardiotónico.

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN	PARTE UTILIZADA	CONSTITUYENTES PRINCIPALES	USOS
<i>Valeriana officinalis</i> . Fam. Valerianáceas	Valeriana.	r, riz	Ac. vol. 0.5-2% (valerato de bornilo, formato, acetato y butirato de bornilo, borneol, pineno, canfeno); valerina y chatinina (alcs.); resina; glic.; almidón; taninos.	Sedante; antiespasmódico; anticonvulsionante.
<i>Vanilla planifolia</i> . Fam. Orchidáceas	Vainilla.	fr	Glucovanillina (glic.); alc. glucovanílico; vainillina (ald.) 1.5-3%, que se produce por fermentación de los dos anteriores; grasa 12%; azúcar 10%; ac. fijo 10%; oxal. Ca.	Correctivo de sabores; afrodisíaco; especia.
<i>Veratrum viride</i> . <i>V. album</i> . Fam. Liliáceas	Veratro, Eléboro.	r, riz	Alcs: 1-1.5%; Protoveratrina, germerina, veratrosina, jervina, rubijervina y pseudojervina; grasa; resina; fécula; minerales 5%.	Hipotensor; depresor cardíaco y sedante.
<i>Zea mays</i> . Fam. Gramíneas	Maíz.	fl	Aci. maizénico; ac. fijo; azúcar, resinas; un alcaloide.	Diurético.
<i>Zea mays</i> .	Maíz.	s	Fécula: 84%; ac. fijo.	La fécula se usa como diluyente de polvos y antidoto del yodo; el aceite en inyectables.
<i>Zingiber officinale</i> . Fam. Zingiberáceas	Jengibre.	riz	Ac. vol. 1-3% (canfeno, felandreno, zingibereno, borneol, geraniol); gingerol (fenoles pungentes) 0.5-1.5%; resinas; zingerona; fécula; mucílago.	Estomáquico; carminativo.

APENDICE B

GUIA
FARMACOLOGICA
DE
PLANTAS
MEDICINALES

<i>Afrodisíacos</i>		<i>Astringentes</i>	
Vainilla	Yohimbe	Gambir Kino Mirra	Ratania Sauce Té de Nueva Jersey
<i>Amargos</i>		<i>Balsámicos</i>	
Angostura	Cuasía	Abedul	Alamo balsamero
Cascarilla	Genciana	Creosota	Pezgua
Colombo	Lúpulo		
Simarouba			
<i>Analgésicos</i>		<i>Cardiotónicos</i>	
Adormidera	Pezgua	Adonis	Digital
Cayeput		Cebolla marina	Estrofanto
<i>Anestésicos</i>		<i>Carminativos, Estomáquicos</i>	
Coca		Albahaca	Cúrcuma
<i>Antiespasmódicos</i>		Alcaravea	Jengibre
Alcanfor	Drosera	Angostura	Manzanilla
Azafétida	Gelsemio	Anís común	Menta
Beleño	Lauro cerezo	Anís estrellado	Nuez-moscada
Belladona	Valeriana	Cardamomo	Orégano
<i>Antiasmáticos</i>		Canela	Perejil
Efedra		Cilantro	Pimienta
		Clavo especia	Sasafrás
<i>Antihelmínticos y Vermífugos</i>		<i>Caústicos</i>	
Ajenjo	Pazote	Podofilo	
Cámala	Santónico	<i>Aromáticos y Tónicos</i>	
<i>Antileproso</i>		Achicoria	Cola
Chalmugra		Aristolouquia	Colombo
<i>Antisépticos</i>		Cálamo	Cúrcuma
Alcanfor	Guayacán	Cascarilla	Vainilla
Abedul	Kava-Kava	Cardo santo	Zarzaparrilla
Cubeba	Mirra	Equisetos	Sauce
Copaiba	Sándalo	Enebro	Sasafrás
		Escoparia	Serenoa
		Estrofanto	Uva ursi
<i>Colagogos</i>		<i>Emenagogos</i>	
Alcachofa	Boldo		
Berenjena	Cáscara sagrada		
<i>Diaforéticos</i>		Algodón	Milenrama
Azafrán	Zarzaparrilla	Azafétida	Pulsatilla
Aristolouquia	Tilo	Cimifuga	Piscidia
Ruda		Jaborandi	

<i>Eméticos</i>		<i>Estimulantes del SNC</i>	
Aloe	Lobelia	Habas de San	Mescal
Ipeca		Ignacio	Nuez vomica
<i>Emolientes</i>		<i>Expectorantes</i>	
Altea	Goma tragacanto	Benjuí	Lobelia
Alholva	Almendras dulces	Cocillana	Polígala
Cebada	Lino	Eucalipto	Tolu
Goma arábica	Liquen de Islandia	Goma amoniaco	Yerba santa
		Gomenol	
<i>Estimulantes digestivos</i>		<i>Hemostáticos</i>	
Guaraná	Salvia		
Mate	Té		
Manzanilla	Tomillo		
Pimienta		Cornezuelo	Peonia
<i>Diuréticos</i>		Hidrastis	Tizon del maíz
Adonis	Llantén	<i>Hipotensores</i>	
Aristologuia	Kava-Kava		
Buchú	Mate		
Cacao	Maíz (barbas)	Ajo	Rauvolfia
Cebolla marina	Quebracho blanco	Muerdago	Veratro
Cólchico	Retama		
Cubeba	Tamarindo	<i>Laxantes</i>	
Frángula			
<i>Narcóticos</i>		Agar	Maná
Adormidera	Marihuana	Cascara sagrada	Regaliz
Amapola	Nongué	Cañafístola	Sen
<i>Parasimpaticolíticos</i>		<i>Rubefacientes</i>	
Beleño	Estramonio (ñongué)		
Belladona		Arnica	Piretro
<i>Parasimpaticomiméticos</i>		Mostaza	Pino (trementina)
		Pimienta	Romero
<i>Parasitocidas</i>		<i>Sedantes</i>	
Habas del Calabar	Jaborandi		
		Aconito	Pulsatilla
Coca de Levante	Bálsamo Perú	Hamamelis	Serenoa
Estoraque		Lechuga	Valeriana
<i>Purgantes y Catárticos</i>		Piscidia	Veratro
Agárico blanco	Jalapa	<i>Tenfugos</i>	
Aloe	Podofilo		
Croton	Polipodio		
Escamonia mejicana	Ricino	Helecho macho	Gtanada
Espino cervical	Ruibarbo		

APENDICE C

GUIA
MORFOLOGICA
DE
PLANTAS
MEDICINALES

RAICES y RIZOMAS

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
<i>Aconitum napellus</i>	Acónito
<i>Acorus calamo</i>	Cálamo
<i>Althea officinalis</i>	Altea
<i>Allium sativum</i> (bulbo)	Ajo
<i>Aristolochia serpentaria</i>	Aristoloeia
<i>Cephaelis Ipecacuanha</i>	Ipeca
<i>Cichorium intybus</i>	Achicoria
<i>Colchium autumnale</i>	Cólchico
<i>Convalaria majalis</i>	Convalaria
<i>Convolvulus Scammonia</i>	Escamonia
<i>Curcuma longa</i>	Cúrcuma
<i>Derris elliptica</i>	Tuba
<i>Dryopteris filix max</i>	Helecho macho
<i>Exogonium purga</i>	Jalapa
<i>Ferula assafoetida</i>	Azafétida
<i>Gelsemium sempervirens</i>	Gelsemio
<i>Gentiana lutea</i>	Genciana
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Regaliz
<i>Hydrastis canadensis</i>	Hidrastis
<i>Ipomoea orizabensi</i>	Escamonia mexicana
<i>Jatheorrhiza palmata</i>	Colombo
<i>Morus nigra</i>	Moral
<i>Piper methysticum</i>	Kava-Kava
<i>Piscidia erythrina</i>	Piscidia
<i>Podophyllum peltatum</i>	Podofilo
<i>Polygala Senega</i>	Polígala
<i>Polipodium vulgare</i>	Polipodio
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Rauwolfia
<i>Rheum officinale</i>	Ruibarbo
<i>Sanguinaria canadensis</i>	Sanguinaria
<i>Smilax officinalis</i>	Zarzaparrilla
<i>Taraxacum officinale</i>	Diente de león
<i>Urginea marítima</i> (bulbo)	Cebolla marina
<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana
<i>Veratrum viride</i>	Veratro
<i>Zingiber officinale</i>	Jenjibre

TALLOS (Corteza)

<i>Aspidospermum</i> Quebracho blanco	Quebracho blanco
<i>Betula verrucosa</i>	Abedul
<i>Cinchona Calisaya</i>	Quina
<i>Cinnamomum Zeylanicum</i>	Canela

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
<i>Chondodendron tomentosum</i>	Curare
<i>Cusparia trifoliata</i>	Angostura
<i>Guarea Rusby</i>	Cocillana
<i>Marsdenia condurango</i>	Condurango
<i>Pausinystalia johimbe</i>	Yohimbe
<i>Paullinia cupana</i>	Guaraná
<i>Pinus strobus</i>	Pino blanco
<i>Quillaja saponaria</i>	Panamá
<i>Rhamnus frangula</i>	Frángula
<i>Rhamnus purshiana</i>	Cáscara sagrada
<i>Sassafras albidum</i>	Sasafrás
<i>Salix alba</i>	Sauce
<i>Strychnos toxifera</i>	Curare

TALLOS (Madera)

<i>Acacia catechu</i>	Catechú
<i>Cinnamomum camphora</i>	Alcanfor
<i>Juniperus oxycedrus</i>	Enebro (cade)
<i>Pinus palustris</i>	Pino (alquitrán)
<i>Quassia amara</i>	Cuasía
<i>Santalum album</i>	Sándalo

(Exudados y Resinas)

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
<i>Abies balsamea</i>	Abeto canadiense
<i>Commiphora abyssinica</i>	Mirra
<i>Copaifera officinalis</i>	Capaiba
<i>Exogonium purga</i>	Jalapa
<i>Ferula foetida</i>	Azafétida
<i>Fraxinum ornus</i>	Fresno (maná)
<i>Guajacum officinale</i>	Guayacán
<i>Liquidambar orientalis</i>	Estoraque
<i>Myroxylon balsamum</i>	Tolú
<i>Myroxylon pereirae</i>	Perú
<i>Pinus palustris</i>	Pino (turpentina)
<i>Styrax benzoin</i>	Benjuí

HOJAS

<i>Anemona pulsatilla</i>	Pulsatilla
<i>Arctostaphylos uva ursi</i>	Uva ursi
<i>Atropa belladonna</i>	Belladona

HOJAS

Barosma betulina	Buchú
Camellia sinensis	Té
Cassia angustifolia	Sen
Cnicus benedictus	Cardo santo
Cynara scolymus	Alcachofa
Digitalis purpurea	Digital
Eridictyon californicum	Yerba santa
Erythroxylum Coca	Coca
Eucalyptus globulus	Eucalipto
Hammamelis virginiana	Hamamelis
Hyosciamus niger	Beleño
Ilex paraguariensis	Mate
Laurus nobilis	Laurel
Lobelia inflata	Lobelia
Malaleuca leucodendron	Cayeput
Malaleuca viridiflora	Gomenol
Mentha piperita	Menta
Ocimum basilicum	Albahaca
Origanum vulgare	Orégano
Peumus boldus	Boldo
Pilocarpus jaborandi	Jaborandi
Prunus Laurocerasus	Laurel cerezo
Rosmarinus officinalis	Romero
Ruta graveolens	Ruda
Salvia officinalis	Salvia
Viscum album	Muérdago

FLORES y SUMIDADES FLORIDAS

Anthemis nobilis	Manzanilla romana
Artemisia cina	Santónico
Artemisia absinthium	Ajenjo
Chenopodium ambrosioides	Pazote
Crocus sativus	Azafrán
Cannabis sativa	Marihuana
Eugenia caryophyllata	Clavo especia
Humulus lupulus	Lúpulo
Lavandula officinalis	Lavanda
Matricaria chamomilla	Manzanilla común
Melissa officinalis	Melisa
Mellilotus officinalis	Meliloto
Passiflora incarnata	Pasiflora
Pyrethrum cinerarifolium	Piretro
Sambucus nigra	Saúco
Tilia platyphylla	Tilo
Thymus vulgaris	Tomillo

FRUTOS y SEMILLAS

Areca catechu	Areca
Brassica alba	Mostaza
Capsicum annum	Pimentón
Carum carvi	Alcaravea
Cassia fistula	Cañafístula
Coffea arabica	Café
Cola nitida	Cola
Conium maculatum	Cicuta
Croton tiglium	Croton
Datura stramonium	Ñongué
Elatteria cardamomum	Cardamomo
Hordeum vulgare	Cebada
Illicium verum	Anís estrellado
Juniperus communis	Enebro
Linum usitatissimum	Lino
Myristica fragans	Nuez móscada
Papaver somniferum	Adormidera
Physostigma venenosum	Habas del Calabar
Pimpinella anisum	Anís
Piper cubeba	Cubeba
Piper nigrum	Pimienta
Plantago psyllium	Llantén
Prunus amygdalus	Almendra
Punica granatum	Granado
Rhamnus cathartica	Espino cervical
Serenoa repens	Serenoa
Strophanthus hispidus	Estrofanto
Strychnos Nux vomica	Nuez vómica
Strychnos Ignatii	Habas de San Ignacio

Tamarindus indica	Tamarindo
Taraktogenos kurzii	Chalmugra
Theobroma cacao	Cacao
Vanilla planifolia	Vainilla

PLANTA ENTERA

Cetraria islandica	Liquen de Islandia
Clayiceps purpurea	Cornezuelo de centeno
Chondrus crispus	Musgo de Irlanda
Equisetum arvense	Equiseto menor
Equestum telmateia	Equiseto mayor
Fucus vesiculosus	Sargazo vejigoso
Gelidium cartalagineum	Agar

NOMBRE CIENTIFICO	NOMBRE COMUN
-------------------	--------------

PLANTA ENTERA

Laminaria Cloustoni	Laminaria
Polyporus officinalis	Agárico blanco
Rocella tinctoria	Orchilla
Ustilago zeae	Tizón del maíz

APENDICE D

**FITOCOSMETOLOGIA:
PLANTAS
Y
DERIVADOS
UTILIZADOS
EN
COSMETOLOGIA**

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS	ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Abedul <i>Betula alba</i> <i>B. lenta</i> (Betuláceas)	Yemas Hojas Corteza	Esencias Taninos Saponinas Betulina		Astringente Dermopurificante	Champús y lociones para cabellos grasos. Leches, lociones, cremas y masajes contra la celulitis.
Abrótano macho <i>Artemisia abrotanum</i> (Compuestas)	Sumidad florida	Flavonoides Ácidos-fenoles Saponinas		Estimulante del cuero cabelludo	Champús y lociones capilares.
Aceite de almendras dulces <i>Amigdalus communis</i> var. <i>dulcis</i> (Rosáceas)		Glicéridos (trioleína)		Calmante Cicatrizante	Cremas para manos, emulsiones infantiles y para pieles delicadas.
Aceite de germen de trigo <i>Triticum sp.</i> (Gramíneas)		Vitamina E Glicéridos de ácidos insaturados Esteroles		Calmante Cicatrizante	Leches limpiadoras.
Aciano (Azulejo) <i>Centaurea Cyanus</i> (Compuestas)	Pétalos	Antocianósidos Taninos		Antiinflamatorio Astringente suave	Emulsiones, lociones y leches desmaquillantes.
Aguate <i>Persea gratissima</i> (Lauráceas)	Pulpa Aceite			Calmante Cicatrizante	Cremas y lociones.
Ajo <i>Allium sativum</i> (Liliáceas)	Bulbo	Glucósidos sulfurados Enzimas		Antiséptico Rubefaciente	Preparados de higiene capilar, como estimulante de cuero cabelludo.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS	ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Algas marinas <i>Fucus Vesiculosus</i> (Fucáceas) y otras sp.	Tallo	Alginatos Yodo orgánico Sales minerales Aminoácidos Fucosterol		Emoliente Adelgazante Antiseborreica	Baños de espuma yodados, crema y geles para masajes de partes celulíticas.
Aloes <i>Aloe ferox</i> <i>A. Vera</i> <i>A. Socotrina</i> (Liliáceas)	Jugo condensado de las hojas	Derivados antracénicos (Aloínas, áloe-emodina) Resina Mucílagos		Emoliente Tónico Refrescante	Lociones tónicas, emulsiones para después del baño y del sol, cremas infantiles y para pieles delicadas.
Altea (Malvavisco) <i>Althaea officinalis</i> (Malváceas)	Raíz (mondada) Hojas	Mucílagos Taninos Asparragina		Emoliente Hidratante Calmante	Leches, emulsiones y lociones hidratantes.
Aristolochia <i>Aristolochia clematitis</i> (Aristolochiáceas)	Rizoma	Alantoína Esencia Fitoesteroles Flavonoides		Queratoplástica Contra manchas de la piel y arrugas	Emulsiones, geles y lociones para la piel.
Arnica <i>Arnica montana</i> (Compuestas)	Flores Rizoma	Esencia Esteroles Carotenoides Flavonoides Ácidos-fenoles (caféico)		Tópico Estimulante Hiperhemizante	Lociones activantes del cuero cabelludo, cremas para masajes, baños de espuma.
Asafétida <i>Ferula asafoetida</i> (Umbelíferas)	Gomorresina	Esencia Resina Goma		Rubefaciente Estimulante	Productos de higiene capilar.
Avellano <i>Corylus avellana</i> (Betuláceas)	Hojas Corteza	Taninos Flavonoides		Astringente Tónico venoso	Lociones.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Anís estrellado <i>Illicium verum</i> (Magnoliáceas)	Frutos (esencia)	Esencia (anetol) Resina Tanino	Aromatizante	Elíxires y pastas dentríficas.
Benjuí <i>Styrax tonkinensis</i> <i>St. benzoin</i> (Estricáceas)	Resina	Acido benzoico Esteres benzoicos Siareinol Vainillina	Astringente Dermopurificante Despigmentante	Lociones, geles y emulsiones para pieles grasas y para reducir pecas y manchas de pigmentación.
Brea vegetal <i>Pinus sylvestris</i> y otras sp. (Pináceas)	Producto de la destilación pirogenada.	Fenoles y sus ésteres Acidos resínicos Hidrocarburos aromáticos	Antiséptica Antipsoriásica	Champús para cabellos grasos.
Brusco (Rusco) <i>Ruscus aculeatus</i> (Liliáceas)	Rizoma	Saponinas (ruscogenina) Resina Esencia	Descongestionante Astringente	Leches, cremas, geles y lociones para pieles delicadas. Preparados para después del sol y la depilación.
Caléndula <i>Calendula officinalis</i> (Compuestas)	Flores	Esencia Carotenoides Saponinas Mucílago Acido oleanóico	Descongestionante Calmante Cicatrizante	Baños de espuma. Leches y lociones anticoncepcionales. Mascarillas. Cremas infantiles y para las manos.
Camomila (Manzanilla común) <i>Matricaria chamomilla</i> (Compuestas)	Capítulos florales	Esencia (Azuleno, sesquiterpeno, bisabolol) Flavonoides Cumarinas	Antiséptica Descongestionante Refrescante Dermopurificante Aclarante del color de cabellos	Lociones tónicas, cremas, geles y leches emolientes, baños de espuma, champús aclarantes, dentríficos, mascarillas.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Capuchina <i>Tropaeolum majus</i> (Tropeoláceas)	Planta entera	Heterósidos sulfurados (glucotropaeolina)	Estimulante del cuero cabelludo	Champús, lociones anticapa y antialopecia.
Castaño de Indias <i>Aesculus hippocastanum</i> (Hipopocastanáceas)	Corteza de ramas jóvenes Frutos	Saponinas (escina) Flavonoides Aminoácidos Vitamina del grupo B	Tónico venoso Astringente Descongestionante	Lociones y aguas tónicas para la piel. Baños de espuma. Productos antisolares. Detergentes íntimos.
Cebolla <i>Allium cepa</i> (Liliáceas)	Bulbo	Fructosanos Polifenoles Esencia	Queratoplástico Antiséptico	Extracto alcohólico
Celidonia mayor <i>Chelidonium majus</i> (Papaveráceas)	Raíz	Alcaloides Acidos celidónico, málicos y cítrico	Queratolítico	Lociones.
Enebro <i>Juniperus Communis</i> (Cupresáceas)	Frutos (falsas bayas)	Esencia Sesquiterpenos Resinas	Estimulante Dermopurificante Aromatizante	Champús y lociones capilares. Lo- ciones, cremas y emulsiones pa- ra masajes. Productos para hie- ne de la boca.
Espino blanco (cratego) <i>Crataegus oxyantha</i> <i>C. monogina</i> (Rosáceas)	Sumidades floridas	Derivados aminorados Flavonoides Saponinas Aldehído anísico	Tónico venoso Antiespasmódico Sedante Descongestionante	Lociones y leches astringentes. Cremas calmantes y anticonges- tivas.
Equinacea <i>Echinacea angustifolia</i> (Compuestas)	Raíces	Esencia Esteroles Betaína Sustancias antihialu- ronidásicas	Queratoplástico Reepitelizante Contra arrugas y manchas	Cremas para masaje. Geles y mascarillas para pieles agrietadas.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Equiseto <i>Equisetum arvense</i> (Equisetáceas)	Tallos	Acidos salicílico Málico y oxálico Saponininas Flavonoides Grasas	Reepitelizante Antiarrugas Despigmentante	Lociones tónicas, mascarillas, cremas para masaje.
Eufrasia <i>Euphrasia officinalis</i> (Compuestas)	Sumidades	Taninos gállicos Aucubósido	Antiinflamatorio de ojos	Lociones.
Gatuña <i>Ononis spinosa</i> (Leguminosas)	Raíces	Saponinas Taninos Esencia Flavonoides	Astringente Dermopurificante Descongestionante	Preparados para pieles acneidas y seborreicas. Mascarillas. Aguas para párpados. Higiene de la boca.
Hamamelis <i>Hamamelis virginiana</i> (Hamamelidáceas)	Hojas Corteza	Taninos (hamamelitánico) Esencia	Astringente suave Descongestionante Tónico venoso	Emulsiones y geles para cutis y manos. Aguas tónicas. Lociones para después del afeitado.
Hidrocotile <i>Hydrocotyle asiatica</i> <i>H. Triflora</i> (Umbelíferas)	Hojas	Triterpenos (asiaticósido) Taninos Velarina	Tópico cutáneo Estimulante Cicatrizante	Cremas revitalizantes y antiarrugas.
Hiedra <i>Hedera helix</i> (Araláceas)	Hojas y ramas	Saponinas Flavonoides Acidos cafeico y clorogénico	Adelgazante Descongestionante Desensibilizante Vasoconstrictor	Baños de espuma, geles, cremas y compresas contra la celulitis.
Hinojo <i>Foeniculum vulgare</i> (Umbelíferas)	Frutos	Esencia (anetol, Fencona) Acidos cafeico y clorogénico	Estimulante Dermopurificante Aclarante melánico	Cremas, geles y lociones para pieles atónicas. Mascarillas. Masajes para el afeitado.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Hipericón (corazoncillo) <i>Hypericum perforatum</i> (Hipericáceas)	Sumidad florida	Esencia Taninos Flavonoides Hipericina Grasas	Antiséptico Astringente Descongestionante	Aceites, emulsiones y lociones tónicas antisolares. Tratamiento de arrugas y rojezes.
Jaborandi <i>Pilocarpus jaborandi</i> <i>P. microphyllus</i> (Rutáceas)	Hojas	Alcaloides (pilo- carpina) Esencias	Estimulante del cuero cabelludo	Lociones capilares.
Lavanda (Espliego) <i>Lavandula officinalis</i> (Labiadas)	Sumidad florida	Esencia Cumarinas Taninos	Antiséptica Estimulante cutánea	Baños de espuma, lociones y cre- mas para masajes.
Levadura de cerveza <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Sacaromicetáceas)	Planta	Aminoácidos Vitaminas del grupo B Enzimas Principios anti- bióticos	Emoliente Nutritivo cutáneo Regulador del pH de la piel	Emulsiones, lociones, mascarillas.
Lirio <i>Iris germanica</i> <i>I. florentina</i> (Iridáceas)	Rizoma	Glucósidos Ironas	Aromatizante	Polvos dentríficos y cosméticos.
Lúpulo <i>Humulus lupulus</i> (Cannabáceas)	Inflorescencias femeninas	Esencia Resina Flavonoide Tanino	Estrogénica bacteriostática	Leches y cremas refrescantes y antiarrugas.
Llantén <i>Plantago major</i> <i>P. lanceolata</i> (Plantagináceas)	Hojas y sumidades floridas	Mucílagos Taninos Acidos orgánicos Aucubósido	Emoliente Antipruriginoso Descongestionante	Mascarillas antiinflamatorias. Baños.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMLICA
Malva <i>Malva sylvestris</i> (Malváceas)	Hojas y flores	Mucilagos Flavonoides Antocianósidos Taninos Acido clorogénico	Emoliente Descongestionante	Lociones tónicas, leches y cremas emolientes, geles refrescantes. Colutorios y aguas dentífricas.
Meliloto <i>Melilotus officinalis</i> <i>M. alba</i> (Papilionáceas)	Sumidades iloridas	Cumarinas Taninos	Astringente suave Antuarrugas Antunflamatorio	Lociones para el cuidado de ojos.
Menta <i>Mentha piperita</i> (Labiadas)	Hojas v sumidades	Esencia (mentol) Flavonoides Acidos cafeico y clorogénico	Descongestionante Refrescante Dermopurificante	Emulsiones, geles, lociones, baños y mascarillas Higiene de la boca y los pies Desodorantes. Productos para después del afeitado, del sol o de la depilación.
Milenrama <i>Achillea millefolium</i> (Compuestas)	Sumidades floridas	Esencia (azuleno) Flavonoides Sesquiterpenos Betaínas	Descongestionante Emoliente Refrescante	Lociones, productos para baño, cremas infantiles y para pieles delicadas e irritables.
Mirra <i>Commiphora abyssinica</i> (Burseráceas)	Gomoresina	Resina Goma Esencia	Queratoplásuca Astringente Antiséptica	Lociones para la piel. Dentífricos.
Mirto <i>Myrtus communis</i> (Mirtáceas)	Hojas	Esencia Taninos Resinas	Antiséptica Queratoplástica	Agua destilada, productos de higiene de la piel.
Nogal <i>Juglans regia</i> (Juglandáceas)	Hojas y frutos	Quinonas (Juglona) Taninos Flavonoides Vitamina C.	Astringente suave Tónico venoso Pigmentante y colorante	Aceites, lociones, cremas y geles solares. Bases para maquillaje. Champús y lociones para tinción de cabellos.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Olmo <i>Ulmus campestris</i> <i>U montana</i> (Ulmáceas)	Correza	Mucílago Tanino Esteroides	Astringente Emoliente Antiácido	Geles y mascarillas.
Orégano <i>Origanum vulgare</i> (Labiadas)	Sumidades floridas	Esencia (timol, carvacrol) Taninos	Vulneraria Astringente Cicatrizante	Cremas y lociones
Ortiga blanca <i>Lamium album</i> (Labiadas)	Sumidades floridas	Mucílago Flavonoides Esencia Tanino Sustancias amarradas	Estimulante del cuero cabelludo	Champús y lociones para cabellos grasos
Ortiga mayor <i>Urtica dioica</i> (Urticáceas)	Hojas	Heterosidos Aminoácidos Sales potasicas y calcicas	Revulsivo Cicatrizante	Lociones capilares.
Pepino <i>Cucumis sativus</i> (Cucurbitáceas)	Pulpa del fruto	Acidos organicos Cucurbitacinas Pectinas Derivados azufrados Vitaminas	Emoliente Hidratante Antipruriginoso Dermosuavizante Dermopurificante	Emulsiones y leches limpiadoras y antiarrugas.
Sempreviva amarilla <i>Helichysum italicum</i> (Compuestas)	Planta florida	Esencia Flavonoides Acidos cafeico y ursolico	Eudérmico Protector contra radiaciones ultravioletas	Preparados antisolares, lociones y emulsiones para pieles sensibles e irritadas
Pimienta de agua <i>Polygonum hydropiper</i> (Polygonáceas)	Hojas y sumidades	Flavonoides Acidos organicos Taninos	Revulsivo Tónico venoso Estimulante del cuero cabelludo	Lociones capilares

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Quilaya <i>Quillaja saponaria</i> (Rosáceas)	Corteza	Saponinas ácidas y neutras	Reactivante Detergente	Lociones para el cabello.
Quinas <i>Cinchona sp.</i> (Rubiáceas)	Corteza	Alcaloides (quina) Taninos	Estimulante del cuero cabelludo Astringente	Lociones, champús. Geles, emulsiones y mascarillas.
Rábano rusticano <i>Cochlearia armoracia</i> (Crucíferas)	Raíz fresca	Glucósidos sulfocianogénéticos	Rubefaciente Estimulante del cuero cabelludo	Productos de higiene capilar.
Ratanias <i>Krameria triandra</i> (Krameriáceas)	Raíces	Taninos Catequinas Ratanina	Astringente Lenitivo Pigmentante	Lociones, geles y emulsiones para el sol y astringentes. Dentífricos.
Roble <i>Quercus robur</i> (Fagáceas)	Corteza del tronco y ramas	Acidos gálico y tánico	Tónico venoso Astringente Antiséptico	Lociones. Higiene íntima.
Romero <i>Rosmarinus officinalis</i> (Labiadas)	Hojas y sumidades	Esencia Sesquiterpenos Acido oleanólico Taninos	Estimulante de la piel y el cuero cabelludo Aromatizante	Champús y lociones capilares. Leches, cremas, lociones y mascarillas para la piel. Dentífricos. Cremas y masajes deportivos.
Rosa pálida <i>Rosa centifolia</i> (Rosáceas)	Pétalos	Esencia Aldehidos Taninos	Astringente moderado Refrescante Dermopurificante	Lociones tónicas y astringentes. Mascarillas. Emulsiones y geles postbaño. Preparados para pieles grasas.
Rosa roja <i>Rosa gallica</i> (Rosáceas)	Pétalos	Taninos Antocianósidos Flavonoides Esencia	Antiséptico Astringente suave	Lociones tónicas y astringentes. Aguas destiladas. Geles.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Sabina <i>Juniperus sabina</i> (Cupresáceas)	Sumidades floridas	Esencia (sabinol) Etolidos Lignanos	Queratolítica Irritante Vesicante	Preparados contra verrugas, lociones estimulantes.
Salvia <i>Salvia officinalis</i> (Labiadas)	Hojas y sumidades	Esencia Acidos orgánicos Taninos	Dermopurificante Estimulante Antiséptico Reepitelizante	Champús y lociones capilares. Leches, cremas, geles, lociones y mascarillas para pieles acnéicas. Detergentes íntimos. Higiene de la boca.
Saponaria <i>Saponaria officinalis</i> (Cariofiláceas)	Raíces y hojas	Saponinas Flavonoides (en hoja)	Antiséptico Dermopurificante	Emulsiones y champús.
Sauce blanco <i>Salix alba</i> (Salicáceas)	Corteza y hojas	Glucósidos (salicina) Taninos	Astringente Calmante	Leches, baños de espuma.
Sauco <i>Sambucus nigra</i> (Caprifoliáceas)	Flores Hojas Frutos	Esencia Glucósidos (sambunigrina) Mucílago Tanino Resina	Emoliente Diaforético Resolutivo	Aceites y cremas tratantes del eritema solar. Fomentos y lociones resolutivas.
Té <i>Thea sinensis</i> (Theáceas)	Hojas	Flavonoides Taninos Catequinas Esencia	Astringente suave	Lociones para los ojos.
Tilo <i>Tilia platyphyllos</i> <i>T. cordata</i> (Tiliáceas)	Brácteas y flores	Flavonoides Taninos Acidos-fenoles Esencia Mucílago	Astringente suave	Lociones astringentes para los ojos, baño de espuma.

NOMBRE CIENTIFICO	PARTE UTILIZADA	PRINCIPIOS ACTIVOS	USOS	FORMA COSMETICA
Tomillo <i>Thymus vulgaris</i> (Labiadas)	Hojas y sumidades	Esencia (timol, carvacrol) Flavonoides Taninos	Estimulante de la piel Desodorante	Lociones, geles, emulsiones y mas- carillas para pieles grasas Locio- nes capilares Dentifricos Deso- dorantes Productos para higiene de los pies
Tuya <i>Thuja occidentalis</i> (Cupresáceas)	Sumidades floridas	Esencia (d-tuvona) Taninos	Astringente Vesicante	Preparados contra verrugas
Verónica <i>Veronica alpina</i> (Escrofulariáceas)	Planta florida	Glucosidos Resinas Esencia Tanino	Astringente Vulneraria	Emulsiones, lociones y cremas
Zanahoria <i>Daucus carota</i> (Umbelíferas)	Raíz	Carotenos Pectinas Vitaminas B y C	Nutritiva Emoliente Hidratante	Cremas, geles y leches

APENDICE E

**ANTIBIOTICOS
DE
ELECCION
EN
TERAPEUTICA**

ABREVIATURAS DE ANTIBIOTICOS

AP	Ampicilina	PHZ	Fenacinas
AT	Amfotericina	PMX	Polimixina
CB	Carbenicilina	PN-G	Penicilina G
CL	Colistina	PCR-PN	Penicilinas Penicilinasas
CM	Cloramfenicol		Resistentes:
CP	Cefalotina, Cefalaridina		Cloxacilina,
CS	Cicloserina		Nafcilina,
EM	Eritromicina		Dicloxacilina,
ETB	Etambutol		Oxacilina,
ETH	Etionamida		Metilcilina.
ETM	Etilmercaptanos	PRM	Paromomicina
FD	Nitrofurantoína	PZ	Piracinamida
GF	Griseofulvina	RC	Ristocerina
GM	Gentamicina	SF	Sulfonas
IDU	5-iodo-2: -deoxiuridina	SM	Estreptomicina
INH	Isoniacida	SN	Sulfonamidas
KN	Kanamicina		(Todas)
LC	Lincomicina	TC	Tetraciclinas
NB	Novobiocina		(Todas)
NM	Neomicina	TSC	Tiosemicarbazonas
NY	Nistatina		(Todas)
PAS	Acido para amino-salicílico	VC	Vancomicina

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	ORDEN DE ELECCION			
		1º	2º	3º	4º
Staph. aureus	Abcesos sensibles	PN-G	CP	EM	CM
	Endocarditis		PCR-PN	LC	NB
	Bacteremia				VC
	Neumonía resist.	CP			
	Meningitis tes	EM			
	a PN.	PCR-PN			
	Osteomielitis				
Strep. pyogenes (grupos A, B, C)	Faringitis				
	Fiebre escarlata	AP	CP	TC	CM
	Celulitis	PN-G	EM		NB
	Otitis media		LC		
	Sinusitis		PCR-PN		
	Erisipela				
	Neumonía				
	Bacteremia				

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	ORDEN DE ELECCION			
		1º	2º	3º	4º
Strep. viridans	Endocarditis	PN-G	AP	LC	NB
	Infecciones del tracto urinario		CP	PCR-PN	VC
	Meningitis		EM		
	Infecciones dentales				
Enterococos	Endocarditis	AP PN-G + SM	EM + SM	TC + SM	RC
	Infecciones del tracto urinario		PN-G		VC
	Bacteremia				
	Meningitis				
	Abceso cerebral				
Estreptococos	Bacteremia	PN-G TC	Las drogas de elección dependen de las pruebas de sensibilidad.		
	Endocarditis				
	Abceso cerebral y otros abscesos				
Pneumococos	Neumonía	EM	CP	TC	SN
	Meningitis	LC	PCR-PN		
	Endocarditis	PN-G			
	Artitis	N			
Gonococos	Infecciones genitales	PN-G	AP	PCR-PN	SN
	Artitis		CP		
	Meningitis		EM		
	Endocarditis		LC		
			TC		
Meningococos	Meningitis	PN-G	AP	CP	SN
	Bacteremia		CM	EM	
Mima (Moraxella, Herellea)	Uretritis,	TC	CL	KN	EM
	Bacteremia		PMX		SM
	Endocarditis				PN-G
	Meningitis				
B. Anthracis	"Malignant pustule"	PN-G	EM	CM	SN
	Neumonía		PCR-PN	CP	
	Meningitis		TC	LC	
C. diptheriae	Faringitis	PN-G	EM	CP	TC
	Laringotraqueitis			LC	
	Neumonía			PCR-PN	
	Estado de Portador				
	Lesiones locales				

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	ORDEN DE ELECCION			
		1º	2º	3º	4º
Difteroides, aeróbicos y anaeróbicos	Endocarditis Enfermed. del hígado, Heridas infectadas	EM	PN-G	Las drogas de elección dependen de las pruebas de sensibilida.	
List. monocitogenes	Meningitis Bacteremia Endocarditis	PN-G	EM TC	CM	NB SM SN
Streptobacillus (Haverhillia) moniliformes	Bacteremia Artritis Endocarditis Absesos	PN-G	EM TC	CP	-----
Erysipelothrix insidiosa	Erisipela	PN-G	EM TC	CM	NB
E. coli	Infección en el tracto urinario	FD SN	AP CM	CP	CM PMX
	Otras infecciones	AP CM	CP TC	CL KN	GM NM
	Diarrea debido a cepa enteropatopénica	NM	AP TC	KN	-----
A. Aerogenes	Infección en el tracto urinario	CM TC	CL PMX	KN	La droga dep. de la sensib.
A. Faecalis	Infección en el tracto urinario	CM TC	CL PMX	GM KN	NM
Proteus mirabilis	Infección en el tracto urinario y otras infecciones	AP FD PN-G	CM CP	TC	CB KN
Proteus, otras especies	Infección en el tracto urinario	CM KN	GM SM	NM	NB
Pseud. ceruginosa	Infección en el tracto urinario	CI PMX	CB GM	Las drogas de eleccion dependen de las pruebas de sensibilidad.	
K. Pneumoniae	Neumonía, infección del tracto urinario y biliar; osteomielitis	CM+SM	TC+SM	KN	GM
Salmonella	Fiebre tifoidea Fiebre Paratifoidea Bacteremia Gastroenteritis	AP CM	CP	PN-G	KN

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	1º	ORDEN DE ELECCION		
			2º	3º	4º
Shigella	Gastroenteritis aguda	AP	CM PRM	KN	NM
Serratia	Infecciones diversas	KN	NM	Prueba de sensibilidad.	
H. influenzae	Faringitis Otitis media Epiglotitis Laringotraqueotitis Bronquitis Neumonía Meningitis	AP	CM CM + SN	SM + SN TC TC + SN	SN
H. ducreyi	Chancroides	SN	TC	CM	SM
Brucella	Brucelosis	TC TC + SM	CM CM + SM		
Past. Pestis	Peste bubónica	SM SM + SN	TC	CM	-----
Past. tularensis	Tularemia	SM	TC	CM	-----
Past. multocida	Abcesos Bacteremia Meningitis	PN-G	Las drogas de elección dependen de las pruebas de sensibilidad.		
V. comma	Cólera	TC	CM	SM	-----
Actinobacillus (Malleomyces) mallei.	Muermo (enfermedad contagiosa de caballos)	TC	CM	SM	NB SN
Pseud. (Malleomyces) pseudomallei.	Melioidosis	CM TC	KN	NB	SN
Cl. Perfringens (Welchii) y otros Clostridios	Gangrena Gaseosa	PN-G	TC	-----	-----
Cl. tetani	Tétanos	PN-G	EM	TC	-----
Bacteroides (intestinal)	Abceso cerebral y otros abcesos Empiema Bacteremia	TC	CM	-----	-----

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	ORDEN DE ELECCION			
		1º	2º	3º	4º
Fusobacterium Fusiforme (bacteroides fusiforme, tracto respiratorio)	Faringitis ulcerativa Absceso pulmonar Infecciones genitales Gingivitis	PN-G	TC	CM	-----
M. Tuberculosis	Infecciones tuberculosas pulmonar, renal, meníngea y otras	INH + PAS INH + PAS + SM	CS ETB	PZ	ETH
Mycobacteria atípica	Linfoadenitis pulmonar	Las drogas de elección depende de las pruebas de sensibilidad.			
M. leprae	Lepra	SF	ETM	TSC	PHZ
Actinomyces israeli	Lesiones carvicofacial, facial, abdominal y torácica	PN-G	CP LC TC	CM	EM
Candida albicans	Lesiones de la piel y de la membrana mucosa	NY	---	---	-----
Nocardia	Lesión pulmonar Absceso cerebral Lesiones en otros órganos	SN SN + TC	CM SM + CS TC		
Candida albicans; Cryptococcus neoformans; Coccidioides immitis. Histoplasma capsulatum; Mucor aspergillus.	Neumonía Meningitis Lesiones cutáneas Lesiones aisladas del pulmón; lesiones óseas	AT	---	---	-----
Blastomices dermatidis	Blastomycosis	AT	---	---	-----
Microsporium: Trichophyton; Epidemophyton	Infecciones en la piel, cabeza y uña (Tiña)	GF	---	---	-----
Sporotrichum schenkii	Esporotricosis	Yoduros	AT	---	-----
T. Pallidum	Sífilis	PN-G	TC	EM	-----
T. Pertenue	Inflamaciones	PN-G	TC	---	-----

MICROORGANISMOS	ENFERMEDADES	1º	ORDEN DE ELECCION			
			2º	3º	4º	
Berrelia recurrentis	Fiebres	TC	CM	PNG	----	
Rickettsia	Fiebre tifoidea Tifus Murine Enfermedad de Brill Fiebre Q	TC	CM	---	----	
Mycoplasma pneumoniae	Neumonía viral atípica	EM TC	CM	---	----	
Agentes de Psitacosis y Ornitosis	Neumonía	TC	CM	---	----	
Agente del Linfogranuloma venéreo	Enfermedades venéreas	SN+TC	TC	CM	---	
Agente de Tracoma	Tracoma	SN+TC	TC	CM	----	
Agente de Conjuntivitis de inclusión	Conjuntivitis de inclusión (Blenorrea)	SN	TC	---	----	
Agente de Herpes simple	Queratoconjuntivitis Encefalitis	IDU				
Virus de Influenza	Influenza	Amantadina	---	---	----	
Calymmatobacterium (Donovania granulomatis)	Granuloma inginal	TC	CM	SM	----	

Según: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Louis S. Goodman and Alfred Gilman. 4ª Edición, 1970.

APENDICE F

SOLUCIONES
Y
REACTIVOS
ANALITICOS

1. *Alcohol extractivo*
84 ml. de alcohol de 95% y agua destilada csp 100 ml.
2. *Acido Clorhídrico diluido (10%)*:
36 ml. HCl concentrado ($d=1.16$; 31 %) en agua csp 1 litro.
3. *Acido Clorhídrico $\pm$ 1 N*:
85 ml de HCl concentrado, en agua csp 1 litro.
4. *Acido Sulfúrico diluido (10%)*:
52 ml de H_2SO_4 concentrado en unos 100 ml de agua destilada. Enfríese a temperatura ambiente y diluya con agua a 1 litro.
5. *Sol. saturada de Acido picrico*:
2 g. de Ac. pícrico en agua destilada csp 100 ml. Se reposa por 24 horas se agita y filtra.
6. *Sol. pícrica-clorhídrica*:
La solución saturada acuosa de ac. pícrico se mezcla con el cuádruple volumen de HCl al 3%.
7. *Sol. de Acido picrolónico*:
Solución saturada en alcohol al 20% o en agua.
8. *S.R. de Acetato de Plomo (0.5 N)*:
6.5 g de cristales transparentes de acetato de plomo se disuelven en suficiente agua recién hervida para obtener 100 ml. Se preserva en frascos ámbar bien cerrados.
9. *S.R. de Acetato de Calcio*:
Acetato de Calcio al 10% en agua destilada.
10. *Sol. de Acido Silicotúngstico*:
5 g. de Ac. silicotúngstico se disuelven en H_2SO_4 6N, cantidad suficiente para 100 ml.
11. *S.R. de Amoníaco*:
400 ml. de amoníaco concentrado al 28% en suficiente cantidad de agua para hacer 1 litro.
12. *Almidón indicador*:
Se tritura 1 g. de almidón soluble en 10 ml de agua fría y se vierte lentamente, con agitación constante, en 200 ml. de agua hirviente. Se hierve hasta obtener un líquido transparente; deje sedimentar, filtre y utilice solamente el líquido sobrenadante.
13. *Sol. de Acido Tánico*:
1 g. de tanino (ácido tánico) en 8 ml. de agua y 1 ml. de etanol. Debe prepararse en el momento de usarse.
14. *S.R. de Anilina clorhídrica*:
2 g. de cloruro de anilina se diluyen en 65 ml. de alcohol de 90% y 35 ml. de agua destilada; se añaden 2 ml. de HCl concentrado.
15. *Sol. de Acido Crómico*:
Solución acuosa al 50%

16. *S.R. de Bial:*
1 g. de orcinol se disuelve en 500 ml. de HCl, agregando luego 25 gotas de una solución de cloruro férrico al 10%.
17. *Sol. de Bencidina:*
Solución alcohólica al 5% o en ácido al 5%.
18. *Sol. de Bencidina cúprica:*
10 ml. de sol. de acetato de bencidina, se satura con acetato de cobre al 3%.
19. *Sol. de Bromuro de potasio:*
Bromuro de potasio al 20% en agua.
20. *Reactivo de Baljet:*
Sol. A: 1 g de ácido pícrico (2, 4, 5-Trinitrofenol) en 100 ml de etanol.
Sol. B: 10 g. de NaOH en 100 ml. de agua.
21. *Reactivo de Benedict:*
Sol. A: 17.3 g de citrato de sodio; 10 g. de carbonato de sodio anhidro y 60 ml. de agua.
Sol. B: 1.73 g. de $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ en 15 ml. de agua. Se mezclan ambas soluciones y se afora a 100 ml.
22. *Reactivo de Bertrand:*
5 g. de ácido silicotúngstico cristalizado se disuelven en 100 ml. de agua destilada. Para detectar ciertos alcaloides, se acidula la solución con HCl al 10 %.
23. *Reactivo de Burchardat:*
2 g. de cristales de yodo; 4 g. de KI y agua csp 100 ml.
24. *Bufer de Acetato:*
Acetato de amonio al 10%; se le añade en el momento de usarse, suficiente cantidad de amoníaco al 10% para llevar el pH a 8.1 -- 8.3.
25. *Bufer de Borato:*
3.092 g. de ácido bórico y 3.728 g. de cloruro de potasio, en 250 ml. de agua; se agrega suficiente cantidad de NaOH 1N, para llevar el pH a 8.1-8.3.
26. *S.R. de Cloruro de Calcio:*
Solución acuosa de cloruro de calcio, al 10%.
27. *S.R. de Cloruro de Bario:*
Cloruro de Bario al 10% en agua.
28. *S.R. de Cloruro de Hierro:*
Cloruro férrico al 10% en agua.
29. *S.R. de Cloruro mercúrico:*
Disuelva 68 g. de HgCl_2 en agua, y diluya hasta 1 litro.
30. *S.R. de Cloruro férrico-ferricianuro:*
Se mezclan partes iguales de cloruro férrico al 0.3% y ferricianuro de potasio al 0.3%. Si se utiliza en cromatografía de papel, el cromatograma se sumerge en la mezcla reactiva, luego en HCl diluido y por último en agua, y finalmente se seca.
31. *Sol. de clorozinc-yodo:*
30 g. de cloruro de zinc, 5 g. de yoduro de potasio, y 1 g. de cristales de yodo, se disuelven en 14 ml. de agua. Conservar en frasco ámbar.
32. *Sol. de Cuoxam (cobre amoniacal):*
Triturar 0.5 g. de carbonato cúprico con 10 cc de agua; una vez disueltos, añadir 10 cc de Sol. concentrada de amoníaco (d. 0.88), lentamente y agitando la mezcla.
33. *Sol. de Carbonato de sodio 2N:*
12.5 g. de Carbonato de sodio se disuelven en agua destilada, csp 100 ml.
34. *Solución cromo-acética:*
Fuerte: 1 ml. de ac. acético glacial y 100 ml. de ac. crómico al 1%.
Débil: 10 ml. de ac. acético glacial; 25 de ac. crómico al 1%; 65 ml. de agua.
35. *Solución de Calberla:*
5 ml. de glicerina; 10 ml. de etanol y 15 ml. de agua destilada; se le agregan dos gotas de fushina básica en solución acuosa saturada.
36. *S.R. de Carr-Price:*
Cloruro de antimonio en cloroformo, al 20%.
37. *S.R. de Dragendorff:*
Mezclar 21.3 ml. de ácido nítrico (d: 1.42) con suficiente agua destilada pa-

- ra hacer 62 ml. En 20 ml. de esta solución se disuelven 5 g. de subnitrito de bismuto. Por separado, se disuelven 31.2 g. de yoduro de potasio en 69 ml. de agua. Mezclar luego ambas soluciones.
38. *Dragendorff modificado:*
Sol. A: 17 g. de subnitrito de bismuto; 200 g. de ácido tartárico, en 800 ml. de agua.
Sol. B: 160 g. de yoduro de potasio en 400 ml. de agua.
 39. *S.R. de la DNP (2,4-dinitrofenilhidrazina):*
0.4 g. de DNP se disuelven en 100 ml. de HCl 2N.
 40. *Sol. de Dicromato de Potasio 1N:*
49.035 g. del reactivo pulverizado y desecado a 120° C, se disuelven en agua hasta 1 litro.
 41. *S.R. del p-dimetilaminobenzaldehído (EHRlich):*
Solución acuosa al 1%.
 42. *S.R. de Difetilamina sulfúrica:*
Difenilamina disuelta en H₂SO₄ concentrado, al 1%.
 43. *S.R. de Digitonina:*
Digitonina al 0,5% en etanol al 85%.
 44. *S.R. Duquenois:*
Acetaldehído fresco 12 gotas, 1 g. de vanillina en 50 ml. de alcohol.
 45. *S.R. de Emerson:*
Es la mezcla de las soluciones de carbonato de sodio al 0.5%, 4-aminoan tipirina al 5.4% y ferricianuro de potasio al 5.4%.
 46. *S.R. Floroglucina:*
Solución al 1% en alcohol de 90%.
 47. *S.R. de Febling:*
Sol A: 7 g. de Sulfato de Cobre se disuelven en 100 ml. de agua, conteniendo 0.1 ml. de ac. sulfúrico.
Sol. B: 35 g. de tartrato de sodio y potasio y 15.5 g. de NaOH disueltos en 100 ml. de agua.
- Se mezclan partes iguales de A y B, en el momento de usarse.
48. *S.R. de Folin:*
100 g. de tungstato de sodio disueltos en 750 ml. de agua; 20 g. de ácido fosfomoblídico mezclados con 50 ml. de ácido fosfórico. Se refluja por dos horas, filtrar y enrasar a 1 litro.
 49. *S.R. de Fosfato de sodio:*
Solución acuosa al 1%.
 50. *S.R. de Ferricianuro de Potasio:*
1 g. de ferricianuro de potasio en 10 ml. de agua.
 51. *S.R. de Frohde:*
1 g de molibdato de sodio en 100 ml. de ac. sulfúrico.
 52. *Solución de Gelatina:*
1% de gelatina en agua.
Si se desea prepararla en glicerina, se utiliza glicerina al 50%, con un 1% de fenol como conservador.
 53. *Glicerina yodada:*
Yoduro de potasio al 3% en glicerina al 50%.
 54. *Solución de Resina de Guayaco:*
1% de resina de guayaco en alcohol al 90%.
 55. *S.R. de Gibbs:*
2.6-dicloroquinona cloroimida al 2% en cloroformo.
 56. *S.R. de Guignard (papel de picrato):*
Se sumerge una tira de papel de filtro en solución saturada de ácido pícrico (0.05M); se deseca y luego se humedece con carbonato de sodio al 10% y se deseca, de nuevo.
 57. *Gelatina salina (para sangre):*
Gelatina al 3% se mezcla con una solución de sal común (NaCl) al 0.7%, con adición de 0.6 g. de fosfato de sodio para obtener un pH de 7.4. Después de calentar a unos 35°C, añadir un 5% de sangre desfibrinada. Puede añadirse 0.50% de Nipagín como conservador.

58. *Sol. alcohólica de Hidróxido de Potasio (0.5 N)*
Se disuelven 28.05 g de hidróxido de potasio en 1000 ml de alcohol. Se titula contra HCl 0.5N, en presencia de anaranjado de metilo. Use tapón de goma.
59. *Sol. de Hidróxido de potasio $\pm 1 N$*
Disuelva 14.3 g de KOH en suficiente cantidad de agua destilada para hacer 100 ml.
60. *Sol. de Hidróxido de Sodio*
10% de NaOH en agua.
61. *S.R. de Hirsch*
Solución de ácido tricloroacético al 10%.
62. *Sol. de Hidrato de Cloral*
Solución acuosa al 66%.
63. *Sol. de Hidróxido de Calcio (agua de cal)*
Aproximadamente $\text{Ca}(\text{OH})_2$ al 0.15% en agua.
64. *S.R. de Kedde (Modificación de Bush y Taylor)*
Ácido 3,5-dinitrobenzoico al 2% en metanol. KOH al 5.7% en agua.
65. *Solución de Lugol*
Yodo al 1% con un 2% de KI, en agua.
66. *S.R. de Legal*
Nitroprusiato de sodio al 5% en agua, se sigue con tres gotas de NaOH 2N.
67. *S.R. de Liebermann:*
1 ml de ac. sulfúrico concentrado se mezclan con 20 ml de anhídrido acético y 50 ml. de cloroformo.
68. *S.R. de Marquis*
Ácido sulfúrico, seguido de 1 gota de formaldehído al 40%.
69. *S.R. de Mayer.*
1.358 g. de cloruro mercúrico se disuelven en 60 ml. de agua. Por otra parte se disuelven 5 g. de yoduro de potasio en 20 ml. de agua; se mezclan ambas soluciones, y se enrasa a 100 ml. con agua.
70. *S.R. de Mullon*
Se disuelven 6 ml. de mercurio en 54 ml. de ácido nítrico fumante (d 1.52), sin calentar y diluyendo la solución con un volumen igual de agua.
71. *S.R. de Marme*
Disolver 5 g. de yoduro de cadmio y 10 g. de yoduro de potasio en 100 ml.
72. *S.R. de Mandelin*
Disolver 1 g. de vanadato de amonio en 200 ml. de ácido sulfúrico concentrado (d=1.843). Déjese sedimentar y filtre. Preparar al momento de usarse.
73. *S.R. de Molisch*
15% de alfa-naftol en alcohol de 95%. Se añaden 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado.
74. *Sol. de Nitrato de plata*
Solución acuosa al 10%.
75. *S.R. de Nessler*
Se disuelven 3.5 g. de yoduro de potasio y 1.25 g. de cloruro mercúrico en 80 ml. de agua, añadiendo una solución saturada en frío de cloruro mercurico, con agitación constante hasta que permanezca un precipitado ligeramente rojizo y luego disolviendo 12 g. de hidróxido de sodio. Después de añadir algunos mililitros más de la solución de cloruro mercúrico, el volumen se lleva a 100 ml. con agua.
76. *S.R. de p-nitrofenilhidrazina*
Solución del reactivo, saturada en ácido acético al 15%.
77. *Sol. de Permanganato de Potasio $\pm 1 N$*
Disolver 3.3 g. de KMnO_4 en 1 litro de agua destilada. Se hierve por 15 minutos; se cubre el recipiente y se deja en reposo por dos días, para luego filtrar por asbesto.
78. *Sol. Picrato de Sodio*
0.5 g. de ácido picrico, y 5 g. de carbonato de sodio. Agua csp 100 ml.

79. *S.R. de Raymond:*
Solución al 1% de m--dinitrobenceno en etanol.
80. *S.R. de rojo escarlata:*
Una solución al 0.5% en hidrato de cloral al 66%; se añaden gotas de amoníaco.
81. *S.R. de Sanin:*
20 g. de tártaro emético, 20 g. de cloruro de sodio, 40 g. de acetato de sodio, 50 g. de bitartrato de sodio y potasio, todo disuelto en agua csp. 1000 ml.
82. *S.R. de Sonneschein:*
17.5 g. de ácido móblídico, 13.5 g. de carbonato de sodio y fosfato disódico al 5%, 30 ml.
83. *S.R. de Seliwanoff:*
0.30 g. de resorcinol en 100 ml. de HCl al 12.5%.
84. *S.R. de Schonteten:*
Solución de borato de sodio 1:20, en agua.
85. *Solución de Subacetato de Plomo:*
Triturar 14 g. de PbO hasta consistencia homogénea, con 10 ml. de agua; transfiera esta pasta a un frasco, usando otros 10 ml. de agua, para enjuagar. Disuelva 22 g. de acetato de plomo en 70 ml. de agua, y añádase esta solución a la mezcla. Agítese vigorosamente durante cinco minutos y deje luego reposar por siete días, agitando eventualmente. Fíltrese y añádase por el filtro agua hervida, csp 100 ml.
86. *Solución Reveladora para cromatografía de Carotenoides:*
Bencina: 60 partes, benceno: 35 p., cloroformo: 1.25 p., isopropanol: 0.06 p., y acetona: 0.55 p.
87. *S.R. de sulfato mercúrico:*
Solución acuosa al 1%.
88. *S.R. de sulfato de magnesio:*
Solución acuosa al 1%.
89. *Solución salina normal:*
Cloruro de sodio al 0.9% en agua.
90. *S.R. de Sudán III:*
Solución al 6% en partes iguales de alcohol y glicerina.
91. *Sol. de Sulfato de Anilina:*
Solución al 2% en ácido sulfúrico al 0.5%.
92. *Solución para la Taleoquinina:*
1 ml. de agua de bromo, adicionándose gotas de amoníaco, en presencia de una sol. de quinina al 1:200.
93. *S.R. de Tartrato ferroso:*
1 g. de sulfato ferroso anhidro se disuelve en 1 litro de agua, conjuntamente con 5 g. de tartrato de sodio y potasio.
94. *S.R. de Tollens:*
A 2 ml. de nitrato de plata al 5% se le añaden 1 gota de NaOH al 10%. Se agrega hidróxido de amonio hasta redissolver el precipitado.
95. *S.R. de Vainillina:*
Solución alcohólica al 1%.
96. *S.R. de Vainillina clorhídrica (Reactivo de Rosenthaler):*
1 g de vainillina en 10 ml de HCl concentrado.
97. *S.R. de Vainillina sulfúrica:*
0.5 g. de vainillina disueltos en 8 ml. de etanol y 2 ml. de ac. sulfúrico concentrado.
98. *S.R. de Valser:*
Agregue una solución de 10 g. de yoduro de potasio en suficiente agua destilada para hacer 100 ml, a 14 g. de yoduro mercúrico, hasta la disolución de éste. Filtre y deseche el exceso.
99. *S.R. de Van Urk:*
p-dimetilaminobenzaldehído al 0.2% en ácido sulfúrico al 65%. Se le añaden 0.2 ml. de Sol. de cloruro férrico al 5%, por cada 100 ml. de reactivo.

100. *S.R. de Vrins:*
A una solución de 10 partes de molibdato de amonio en 100 p. de agua, se añaden 60 p. de ácido nítrico puro ($d: 1.15$). Se digiere algunas horas al bdm y se añade a la solución enfriada, ácido fosfórico al 25%, hasta que no se forme precipitado. Se lava el precipitado de fosfomolibdato, se mezcla con agua regia en un matraz de vidrio y se hierve para expulsar el amoníaco. Se evapora el líquido a sequedad, se disuelve el residuo en ac. nítrico diluido (10%) y se filtra.
101. *S.R. Verde de bromocresol:*
A una solución al 0.3% del colorante en metanol al 80% se le añaden ocho gotas de NaOH al 30% por cada 100 ml.
102. *S.R. de Vitali:*
 HNO_3 concentrado ($d=1.40$) una gota; evaporar a sequedad, enfriar. Repetir. Luego agregar gotas de KOH al 10% en metanol, recién preparado.
103. *S.R. de Wagner:*
Se disuelven 2 g. de yodo y 2 g. de yoduro de potasio en un pequeño volumen de agua, y luego llevando el enrase a 100 ml., con agua.
104. *S.R. de Wassacky:*
2 g. de p-dimetilaminobenzaldehído, con 6 g. de ácido sulfúrico concentrado y 0.4 ml. de agua.
105. *S.R. de Xantidrol:*
0.5 ml. de solución de xantidrol, se le añaden a 1 ml. de ac. clorhídrico fumante, y se completa a 100 ml. con ac. acético de 96%.
106. *S.R. de Yoduro de Potasio:*
16.5 g. de KI se disuelven en suficiente agua para obtener 100 ml.
107. *Sol. de Zincuranilo:*
10 g. de acetato de uranilo se disuelven en 6 ml. de ácido acético al 30% bajo calentamiento, y se lleva a 50 ml. con agua (Solución A). 30 g. de acetato de zinc se mezclan con 3 ml. de ácido acético al 30%, y se diluye con agua a 50 ml. (Solución B). Se mezclan A y B, en caliente, formándose un líquido transparente al cual se le agrega una pizca de sal, y se filtra después de reposo de 24 horas.
-
- NOTA: Para la preparación de estas soluciones reactivas, algunas publicaciones pueden sugerir ciertas variaciones, sin que por ello se introduzcan cambios sustanciales. Los porcentajes anotados se entienden que son en peso/volumen, excepto para los alcoholes donde están dados en v/v.
-

APENDICE G

GLOSARIO DE TERMINOS FARMACOLOGICOS

Afrodisiaco Estimula el deseo y la función sexual

Alexitero Combate las toxinas inoculadas por animal ponzoñoso, en particular, serpientes

Analgesico Reduce o anula la sensibilidad al dolor al actuar sobre los centros nerviosos

Anestésico Paraliza temporalmente la sensación

Antídoto Agente que contrataca los efectos de un veneno

Antiespasmódico Ataca los espasmos o convulsiones

Antihelmíntico Vermicida y vermífugo

Antiperiódico Previene o calma los accesos de las enfermedades intermitentes sobre todo la fiebre

Antipirético Baja la fiebre

Aperitivo Estimula el apetito

Astringente Contrae los tejidos y suprime las secreciones

Báquico Calma la tos

Cardiotónico Incrementa la frecuencia y eleva la presión del corazón

Carminativo Promueve la expulsión de gases intestinales

Catártico Purgante fuerte de acción rápida

Caustico Destruye el tejido sobre el cual se aplica

Colágeno Estimula el transporte de la bilis

Colerético Estimula la secreción biliar

Delirio Disturbio mental caracterizado por alucinaciones, excitación, incoherencia y desasosiego físico

Depresor Droga que produce depresión —esto es— que disminuye la actividad funcional y produce desaliento emocional

Diaforetico Aumenta la transpiración

Diuretico Estimula la secreción y el flujo de la orina

Edulcorante Endulzante

Emenagogo Promueve, ayuda, estimula o restablece la menstruación

Emético Produce vómito

Emoliente Suaviza y protege la piel

Euforia Sensación de bienestar

Expectorante Controla la tos, promoviendo o disminuyendo las secreciones bronquiales

Estimulante Agente que produce un aumento de la actividad vital, temporalmente

Estupefaciente Induce estupor —esto es— pérdida parcial o completa de la conciencia

Febrífugo Antipirético

Hemostático Detiene la hemorragia

Hipnótico Induce al sueño

Laxante Purgante de acción suave

Miátrico Dilata la pupila

Miotico Contrae la pupila

Narcótico Droga que produce sueño y estupor, o que por lo menos, tiene efecto sobre el sistema nervioso central causando alucinaciones y trastornos en la percepción

Nervino Reduce la excitabilidad nerviosa

Paliativo Calma pero no cura

Pectoral Cura la tos y enfermedades bronquiales

Relajante Reduce la tensión física y emocional (stress)

Resolutivo Disuelve los tumores

Rubefaciente Enrojece la piel, por dilatación capilar

Sedante: Calma la hiperactividad o irritabilidad.

Sialagogo: Aumenta la salivación.

Tenífugo: Expulsa la tenia.

Tónico: Mejora el tono físico y la vitalidad.

Tópico: Remedio de aplicación externa y local.

Vasoconstrictor: Disminuye el lumen de los vasos.

Vermicida: Destruye los parásitos intestinales.

Vermífugo: Expulsa los vermes.

Vesicante: Irrita la piel y forma ampollas.

Vulnerario: Cura las heridas y úlceras externas.

APENDICE H

**BIBLIOGRAFIA
SELECTA
RECOMENDADA**

FUNDAMENTOS TEORICOS

- ALBORNOZ, A R *Guia Farmacognósica de Drogas Vegetales y de Plantas con Interés Económico de Actualidad Partes IV* Rev Fac Fam UCV, 4 Nos 10 y 11 (1963)
- ALSTON, R E *Biochemical Systematics* Prentice Hall 1963
- APSIMON, J *The total Synthesis of Natural Products Vols I y II* Wiley Interscience 1973
- BAKER, J T *Handbook of Marine Science* CRC Press, Cleveland
- BAKER, J T *Marine Products Compounds from Marine Organisms Vol I II* CRC Press Inc 1980
- BANKER, G S *Modern Pharmaceutics* Marcel Dekker Inc 1979
- BENIGNI, R *Piante Medicinali Vols I y II* In verni Della Beffa, Milán 1964
- BILLEK, G *Biosynthesis of Aromatic Compounds* Pergamon 1966
- BU'LOCK, J D *The Biosynthesis of Natural Products* Mc Graw Hill 1965
- DEAN, F M *Natural Occurring Ring Compounds* Butter Worths, 1963
- FARKAS, L *Topics in Flavonoids Chemistry and Biochemistry* Amsterdam 1975
- FRENDERBEKG, K *Constitution and Biosynthesis of Lignin* 1968
- GALSTON, A W *Control Mechanisms in Plant Development* Prentice Hall 1970
- GEISSMAN, T A *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism* Freeman Cooper 1969
- GEISSMAN, T A *Biosynthesis* The Chemical Society, Londres Vol I-III, 1972 1975
- GEISSMAN, T A *The Chemistry of Flavonoid Compounds* Pergamon Press 1961
- GIBBS, R D *Chemotaxonomy of Flowering Plants Vols I IV* McGill Univ Queens Press Montreal 1974
- GOODMAN, L S *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Mc Millan Co 1970
- GOODWIN, T W *Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry* Academic Press 1971
- GOODWIN, T W *Porphyrins and Related Compounds* Academic Press 1968
- GOODWIN, T W *Natural Substances formed biologically from Mevalonic Acid* Academic Press 1976
- GOODWIN, T W *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments* Academic Press 1965
- GORE, T S *Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters* Academic Press 1974
- GRANIER DOYEUX M *Farmacognosia Edic M S A S, y Academia Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales* Caracas 1979
- GREENBERG, D M *Metabolic Pathways* Academic Press 1968
- GUENTHER, R *The Essential Oils Vols I-VI* Van Nostrand Co Reading, Mass 1962
- GUPTA, M P *Apuntes de Farmacognosia* Universidad de Panamá 1975
- GUSTCHE, C *The Chemistry of Carbonyl Compounds* Prentice Hall 1967
- HALL, T. C. *Nucleot Acids in Plants Vol. I-II* CRC Press Inc 1979
- HARBORNE, J B *Phytochemical Phylogeny* Academic Press 1970
- HARBORNE, J B *Phytochemical Ecology* Academic Press 1971
- HARBORNE, J B *Chemotaxonomy of the Leguminosae* Academic Press 1971
- HARBORNE, J B *The Flavonoids* Chapman Hall 1975
- HARBORNE, J B *Perspectives in Phytochemistry* Academic Press 1969
- HARBORNE, J B *Comparative Biochemistry of the Flavonoids* Academic Press 1967
- HARBORNE, J B *Biochemistry of Phenolic Compounds* Academic Press 1964
- HEGNAUER, R *Chemotaxonomic der Pflanzen Vols I VI* Birkhuser Verlag Basilea 1973
- HEINGELMAN, R *Annual Reports in Medicinal Chemistry* Academic Press 1965 1976

- HENRY, T A *The Plant Alkaloids* McGraw Hill Co 1960
- HERZ, W *Progress in The Chemistry of Organic Natural Products* Springer Verdeg 1975
- HOBKIRK, R *Steroid Biochemistry* Vol III CRC Press Inc 1979
- INGRAM V M *The Biosynthesis of Macromolecules* Benjamin Inc 1965
- ISLER, O *Carotenoids* Birkhauser Verlag 1971
- KAMETANI, T *The Chemistry of Isoquinoline Alkaloids* Elsevier Pub Co 1968
- KARRER W *Konstitution und Workommen der Organischen Pflanzenstoffe (Alkaloide)* Birkhauser Verlag, Basilea 1976
- KIRK, R E *Enciclopedia de la Tecnologia Quimica* Edit Tip Hispanoamericana Madrid 1961
- KLYNE, W *An Atlas of Stereochemistry* Westfield College Oxford Univ Press 1974
- KORTE, K *Methodicum Chemicum* (Natural Compounds) Academic Press Vols I IV 1978
- LEHMAN, I R *The Enzymes* Academic Press 1971
- LUCKNER, M *Secondary Metabolism in Plants and Animals* Academic Press 1972
- LUDWING, S *Lignins* Wiley Interscience 1970
- MABRY, T J *Recent Advances in Phytochemistry* Vols I y VI Appleton Century Crafts 1973
- MABRY, T J *The Flavonoids* Pergamon Press 1977
- MANSKE R H *The Alkaloids* Vols I XVII Academic Press 1950 1979
- MILLER, L P *Phytochemistry* Vols I III Van Nostrand Reinhold 1973
- MORTON, R A *Biochemistry of Quinones* Academic Press 1965
- MOTHES, K *Biosynthese der Alkaloide* VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften 1969
- NAKANISHI, K *Natural Products Chemistry* Vols I III Academic Press 1975
- NATTA, G *Stereochemistry* Harper and Row 1972
- NEWMAN, A A *Chemistry of Terpenes and Terpenoids* Academic Press N Y 1972
- OURISSON, G y CRABBÉ, P *Tetracyclic Triterpenes* Edit Sct Hermann, Paris 1964
- OVERTON, K H *Terpenoids and Steroids* Vol IV The Chemical Soc Londres 1971 1975
- PINDER, A R *The Chemistry of The Terpenes* Wiley 1960
- PRIDHAM, J *Methods in Polyphenol Chemistry* Pergamon Press 1963
- REINHOLD, L *Progress in Phytochemistry* Vols I IV Wiley Interscience 1973
- REMINGTON'S *Pharmaceutical Sciences* Mack Pub Co Pennsylvania 15th Edic 1975
- ROBINSON, T *The Biochemistry of Alkaloids* Springer Verlag 1968
- RUMACK B H *Mushroom Poisoning* CRC Press Inc 1979
- SAN MARTIN, R *Farmacognosia con Farmacodinamia* Ed Científico-Médica, Barcelona, 1968
- SIMONSEN, J L *The Terpenes* Vols I IV The University Press Cambridge 1947-1957
- SMITH, H *Phytochrome and Photomorphogenesis* McGraw Hill 1975
- SOLBRING, O T *Principles and Methods of Plant Biosystematics* Harvard Univ Press 1973
- SONDHEIMER, E *Chemical Ecology* Academic Press 1970
- STABA, E J *Plant Tissue Culture as a Source of Biochemicals* CRC Press Inc 1980
- SWAIN, T *Chemical Plant Taxonomy* Academic Press 1973
- SWAIN, T *Biochemical Systematics and Ecology* Pergamon Press 1976
- SYKES *Mecanismos de Reaccion en Quimica Organica* Edic Martinez Roca Barcelona 1971
- TAYLOR, W I *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* Marcel Dekker Inc 1969
- TAYLOR W I *Oxidative Coupling of Phenols* Marcel Dekker Inc 1970
- THOMPSON, R *Naturally Occurring Quinones* Academic Press 1971
- TOUCHSTONE J C *Practice of Thin Layer Chromatography* Wiley 1978
- TREASE, G E *Pharmacognosy* Bailliere Tindall Londres, 11^a Edic 1978
- TYLER V, BRADY, L *Pharmacognosy* Lea & Febiger 1976
- VERNON, L P *The Chlorophylls* Academic Press 1966
- WAGNER, H *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological of Therapeutical Activity* Springer Verlag Berlin 1977
- WEINSTEIN MARVIN J *Antibiotics, isolation, separation and purification* Elsevier Sc Pub Co
- WILSON, C O *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* J B Lippicott 1971
- YOSHIOKA, H *Sesquiterpene Lactones* Univ of Tokyo Press 1973

EXTRACCION, SEPARACION E IDENTIFICACION

- ABBOT, D *Introduccion a la Cromatografia* Edit Alhambra, S A, Madrid 1973
- ALBORNOZ, A *Farmacognosia Trabajos Practicos* Edic OBE Univ Central de Venezuela 1968
- ALEXEIEV, V N *Semimicro Analisis Cualitativo* Edic MIR Moscu 1975
- ARTHUR, H A 'Phytochemical Survey of Hong Kong Plants' *J Pharm and Pharmacol* 12 567 570 (1960)
- BANDONI, A L "Survey of Argentine Medicinal Plants Folklore and Phytochemical Screening" *Lloydia*, 35 69 80 (1972)
- BATES, R B *Research techniques in Organic Chemistry* Pentice Hall 1971
- BERG, E W *Physical and Chemical Methods of Separation* McGraw Hill 1963
- BOBBIT, J J *Introduction to Chromatography* Van Nostrand Reinhold 1968

- CHIRONIS N D *Identification of Organic Compounds* Wiley Interscience 1965
- CLARKE L G Microchemical tests for the identification of Alkaloids *J Pharm Pharmacol* 7 255 262 (1955)
- CLARKE F G *Isolation and Identification of Drugs* The Pharmaceutical Press 1969
- CUSSIO J Gui de Trabajos Practicos de Farmacognosia Fac de Farmacia y Bioquímica Univ de Buenos Aires 1974
- DABRIO M V *Cromatografía de Gases* Vols I y II Edit Alhambra Madrid 1971
- DOMINGUEZ V *Cromatografía en papel y capa delgada* Serie Química N° 16 O.F.A. 1975
- DOMINGUEZ X *Metodos de Investigación Fitoquímica* Edit Limusa Mexico 1975
- FARNSWORTH N R An alkaloid Screening procedure utilizing TLC *Lloydia* 27 186 195 (1962)
- FARNSWORTH N R Biological and Phytochemical Screening of Plants *J Pharm Sci* 55 225 276 (1966)
- FONG, H H *Phytochemical Screening* Coll of Pharmacy Univ of Illinois Chicago 1977
- HARBORNE J B *Phytochemical Methods* Chapman and Hall Londres 1973
- HEFTMANN E *Modern Methods of Steroid Analysis* Academic Press 1976
- IKAN R *Natural Products a Laboratory Guide* Israel Univ Press Jerusalem 1969
- KIRKLAND J *Modern Practice of Liquid Chromatography* John Wiley 1971
- KUWANA T *Physical Methods in Modern Chemical Analysis* Vol I Academic Press 1979
- MARTELLO R Observations on the sensitivity of general Common Alkaloids Reagents *Lloydia* 27 176 185 (1962)
- McNAIR H *Cromatografía Líquida de Alta Presión* O.F.A. 1973
- NORMAN N *Recent Developments in Separation Science* Vols I-VI CRC Press Inc 1979
- OWEN T C *Characterization de Compuestos Orgánicos por Metodos Químicos* Edit Reverte S.A. Barcelona 1971
- PAVIA D L *Introduction to Organic Laboratory Techniques* W. B. Saunders Co 1976
- PEACH K *Modern Methods of Plant Analysis* Vols I-VI Springer Verlag Berlin 1965
- PFCOSK R I *Metodos Modernos de Analisis Químico* Limusa Mexico 1973
- PETERS R *Chemical Separations and Measurements* N. B. Saunders Co 1974
- SHRINER R L *Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos* Edit Limusa Wiley 1972
- SKOOG D A and WEST D M *Principles of Instrumental Analysis* Holt Rinehart and Winston 1971
- SMITH I *Cromatografía en Papel y Capa Fina Electroforesis* Edit Alhambra 1979
- SMOLENSKI S J "Alkaloids Screening" *Lloydia*, 27 299 301 (1964)
- STROBEL H A *Chemical Instrumentation* Addison Wesley Reading 1973
- SVOBODA B H The Methodology of Selective Extraction and Gradient pH Extraction Techniques *Lloydia* 27 299 301 (1964)
- TYLFR V E Chemical Characteristics of Plant Families of Medicinal Importance *Lloydia* 24 57 64 (1961)
- WILLARD MERRILL DENN *Instrumental Methods of Analysis* CECSA Mexico 1976
- WISSBERGER (Eds) *Techniques of Organic Chemistry* Interscience
- VOL I Metodos Fisicos de la Química Orgánica
- VOL II Reacciones Catalíticas Fotoquímicas y Electrolíticas
- VOL III Separación y Purificación
- VOL IV Destilación
- VOL V Adsorción y Cromatografía
- VOL VI Metodos Micro y Semi micro
- VOL VII Solventes Orgánicos
- VOL VIII Investigación de Proporción y Mecanismos de Reacción
- VOL IX Espectroscopía y Aplicaciones Químicas
- VOL X Fundamentos de la Cromatografía
- VOL XI Elucidación de Estructuras mediante Metodos Fisicos y Químicos
- WOODWARD E "Identification of Botanical Drugs of Commerce" *Lloydia*, 25 289 (1962)

—oO—

METODOS ESPECTROSCOPICOS

- ARRAM, M *Infrared Spectroscopy Applications in Organic Chemistry* Wiley-Interscience 1972
- BIENMAN, K *Mass Spectrometry Organic Chemical applications* Mac Graw Hill 1972
- COLTHUP, N *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy* Academic Press 1974
- CONLEY, R T *Espectroscopía Infrarroja* Ed Alhambra 1979
- CRABBÉ, P *Actividad Óptica, Dispersión Óptica, Rotatoria y Dicroísmo Circular en Química Orgánica* Academic Press 1974
- DYKE, S F *Organic Spectroscopy An Introduction* Penguin Books 1972.
- FLEMING, I *Metodos Espectroscópicos en Química Orgánica* Edit Urmo Bilbao 1978
- GUIBAULT, G C *Fluorescence Theory, Instruments and Practice* Dekker 1977
- KNOWLES, P F *Magnetic Resonance of Biomolecules* Wiley 1976
- Mc LAFFERT, F *Interpretación de los Espectros* Edit Reverte, S. A. Barcelona 1969
- NAKANISHI, K *Infrared Absorption Spectroscopy* Holden Day, Inc 1962
- NATHAN, J *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear* Limusa Wiley 1970

- SCOTT A I *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products* Pergamon Press 1964
- SILVERSTEIN R M *Spectrometric Identification of Organic Compounds* J Wiley 1967
- SIMON W *Elucidación estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectrométricos* Vols I III Edit Alahambra 1977
- WALLER G A *Biochemical Applications of Mass Spectrometry* J Wiley 1972

—oOo—

TABLAS Y HANDBOOKS

- Alphabetical and Grouped Index of X Ray Diffraction Data* Spec Tech Pub 1965
- Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* Springer Verlag Berlin
- BENTLEY K W *The Chemistry of Natural Products* Vols I VII Interscience 1965
- BERDY J *Handbook of Antibiotic Compounds* Vols I IV CRC Press Inc 1979
- DEVON T K *Handbook of Naturally occurring Compounds* Academic Press
- VOL I Acetogenins Shikimates and Carbohydrates
- VOL II Terpenes
- VOL III Alkaloids and related Nitrogenous Compounds
- Dictionary of Organic Compounds* Oxford University Press 1977
- FARNSWORTH N R BLOMSTER R N M QUIMBY V J W SCHERBERHORN (Eds) 1958 1971 *The Lynn Index Monographies I al VII* Mass Coll of Pharmacy & Univ of Pittsburgh U S A
- GRASELLI J G *CRC Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds* Vol I VI
- Index of Mass Spectral Data* ASTM Spec Tech Pub 1963
- KARIYONE T *Annual Index of the Reports on Plant Chemistry* Mirokawa Pub Co Tokyo 1964
- MABRY T *The Systematic Identification of Flavonoids* Springer Verlag 1970
- MENTZER C *Actualites de Phytochimie Fondamentale* Masson et Cie Paris 1970
- RAFFAUF, R F A *Handbook of Alkaloids and Alkaloid containing Plants* Wiley Interscience 1970
- RAPPOPORT, Z *CRC Handbook of Tables for organic Compound Identification* CRC Press Inc 1979

- RAPPOPORT Z *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 60 Ed CRC Press Inc 1979
- Sadtler Standard Spectra Heyden & Son Ltd Londres 1978
- SOBER H A *Handbook of Biochemistry for Molecular Biology* Chemical Rubber Co 1975
- WILLAMAN J J *Alkaloid bearing Plants and their contained Alkaloids* *Lloydia* 33 (3A) Suppl (1970)
- WINDHOLA M (Edit) *The Merck Index* 9 Edic Merck & Co 1976
- YAMAGUCHI K *Special Data of Natural Products* Elsevier Pub 1970
- ZWEIG G *CRC Handbook Series in Chromatography* Vol I III

—oOo—

ASPECTOS BOTANICOS Y MICROSCOPIA

- BAILEY L H *Manual of cultivated Plants* The Mc Millan Co 1949
- IGNAT QUER P *Diccionario de Botanica* Edit Labor 1953
- FROHNE D *Systematics of the Plant Kingdom* Fischer Verlag 1973
- HARRIS F L *Microscopic Analytical Methods in Food and Drug Control* Food and Drug Administration USA 1960
- HUTCHINSON J *The Families of Flowering Plants* Clarendon Press 1973
- JACKSON B P *Powdered Vegetable Drugs* J A Churchill 1968
- LAGUERENNE A *Como hacer un Herbario* CIESA Mexico 1976
- PITTIER H *Manual de las plantas usuales de Venezuela y su Suplemento* Fundación F Mendoza Caracas 1970
- PUJHOLA J *El Vegetal a través del microscopio* Edit Científico Médica Barcelona 1956
- SASS J F *Botanical Microtechnique* Iowa State Univ Press 1964
- SCHNEFF I *Plantas comunes de Venezuela* Rev Fac Agronomía UCV Maricao 1960
- SFIDEMAN H *Starke Atlas* Paul Parey Hamburgo 1973
- UPHOL J C T *Dictionary of Economic Plants* Verlag von J Cramer Lehre Alcmannia 1968
- WILLIS J C A *Dictionary of the Flowering Plants and Ferns* Cambridge Univ Press 1973

—oOo—

INDICE ALFABETICO

Nota: Se suministran las páginas con la información prioritaria. Cuando el lector se familiarice con el texto, hallará nuevas referencias sobre la materia.

Abedul	215, 553, 563
Absicina	220
Absorción protoplasmática	61
Absorción U. V.	430
<i>Acacia</i>	533
Aceites volátiles	203-224
características	205
composición	206
clasificación	206
biosíntesis	219
actividad fisiológica	220
usos	221
ensayos	386
extracción	505, 507
identificación	507
Aceite de chalmugra	283, 553
Aceite de mostaza	219, 258
Acetato, precursor	89
Acetilenos	117
Acridina	347
Acromicina	327
Actividad antitumoral	325, 326
Actividad cardiotónica	229, 233
Acónito	189, 533
<i>Aconitum</i>	189, 533
Acidos orgánicos	155-164
Acido acético	158
Acido ascórbico	456
Acido benzoico	159
Acido cinámico	456
Acido cítrico	455
Acido crotónico	158, 554
Acido chebulágico	271
Acido ferúlico	159
Acido fusídico	236, 238

Acido gálico	271
Acido glutámico	90
Acido labdanólico	212, 214
Acido láctico	106, 158
Acido lisérgico	184, 200
Acido mevalónico	90, 158, 239
Acido pirúvico	158
Acido podocárpico	214
Acido quínico	159
Acido salicílico	159
Acido shikímico	90, 159
Acido tartárico	104, 158
Acido trópico	175, 193
<i>Achillea</i>	569
Adenosina	245
Adicción	299
<i>Adonis</i>	533, 553
Adormidera	178, 180, 193, 305, 316, 543, 553
Adulteración de drogas	49
Agárico	318
<i>Aesculus</i>	566
<i>Agave</i>	233, 234, 522, 533
Ajo	158, 219, 281, 533, 554
Aguacate	12, 563
Albúminas	386
Alcaloides	165, 202
definición	167
rol en las plantas	167
localización	168
propiedades	168
detección	169, 477
nomenclatura	170
degradación	170
clasificación	172
biosíntesis	190
screening	376
extracción	478
reacciones	477
cuantificación	480
cromatografía	481-488
Alcachofa	553
Algas marinas	564
Alginato	33
Alimentos vegetales	31, 32
Alcanfor	516, 553
<i>Aloe</i>	159, 248, 470, 534, 554
Almidones	146, 365, 453
Almacenaje de drogas	50
<i>Althea</i>	533, 564
Almendras	563
Alteraciones del S. N. C.	319-321
<i>Allium</i>	158, 159, 219, 281, 533
<i>Amanita</i>	318, 340, 342
Ambrosina	330
Amaroides	220
Aminoácidos	91
Amirinas	215
<i>Amigdalus</i>	563

Amigdalina	258, 261
Anacardium	342
Anadanthura	311
Andira	248
Ananás	13, 67
Análisis conformacional	115
Anetol	514
Anís	207, 513, 553, 565
Angostura	178, 553
Anomospermum	179
Antibióticos	277-296
conceptos	280
significación	281
clasificación	281
origen microbiano	282
de plantas superiores	281-283
producción industrial	284
mecanismos de acción	284
ensayos biológicos	285
purificación	285
uso indiscriminado	286
resistencia	286
biogénesis	293
extracción	528
aplicación terapéutica	575
Antidepresivos	302
Antineoplásicos	325, 330, 331
Anthemis	534
Antranoles	248
Antraquinonas	247, 382, 464
Antocianinas	254, 463
Apigenina	250
Apium	250, 469
Aporfinas	180
Arboles, productos derivados	33, 34
Arbutina	245, 246
Argemone	342, 553
Aristolochia	534, 564
Arnica	535, 554, 564
Artemisia	535, 563
Arecolina	173
Arctostaphylos	245, 534
Asclepias	331, 342
Atropa	314, 370, 488, 535
Atropina	175, 488, 535
Asimilación vegetal	79
Aspidosperma	186, 534
Atarácico	301
Autotrofismo	63
Avellano	564
Avena	534
Auronas	254
Azafétida	553, 564
Azúcares	141, 146, 448
glicosídicos	234
Azulenos	212
Bacitracina	288
Banana	12, 19, 20, 172, 191, 312
Bálsamo del Perú	543, 554

<i>Banisteropsis</i>	312
Barbascos	259
Barbaloina	245, 248
<i>Barosma</i>	535
Bases púricas	189
<i>Blighia</i>	342
Belladona	370, 488, 535, 553
Benjuí	565
Benzofenantridinas	327
Benzopireno	347
Bergamota	207, 208
<i>Beta</i>	146, 256
<i>Betula</i>	563
Betacianinas	256, 464
Betalaínas	188
Berberina	180, 342, 501
<i>Berberis</i>	180, 501
Bifenilos	117
Biflavanos	273
Biflavonilos	256
Bioluminiscencia	56, 65
<i>Bixa</i>	217
Boldo	180, 545, 553
<i>Brassica</i>	258, 535
Bufanólicos	229, 233
<i>Buxus</i>	331
Cacao	21, 22, 189
Cadenas alimenticias	64
<i>Caesalpinia</i>	271
Café	19, 20, 176, 189, 496, 538
Cafeína	189, 494-498
<i>Caléndula</i>	565
Camptotecina	327
Camomila	159, 212, 565
Canela	19, 513, 553
<i>Cannabis</i>	303, 370, 536
<i>Candida</i>	293
Carbohidratos	135-154
estructuras	137
clasificación	140
biosíntesis	152
análisis	449-455
Carbolinas	184, 312
Carcinogénesis	349
<i>Carica</i>	12, 67
Cardenólicos	229, 523
Cardiotónicos	522
Carotenoides	215, 220, 525
<i>Carum</i>	536
<i>Casimiroa</i>	188
<i>Cassia</i>	248, 471, 535, 536
Cáscara sagrada	248, 546, 553, 554
Castaño de Indias	566
Catálisis	59
Catequinas	253, 271
<i>Catharanthus</i>	186, 325
Caucho	21, 24, 217

Cebolla	159, 219, 281, 566
Cefalotaxina	330
Celidonia	566
Celulosa	147, 385, 455
Cenizas totales	388, 389
<i>Cephaelis</i>	180, 537
<i>Cephalotaxus</i>	330
<i>Ceratonia</i>	536
Cerveza	25
<i>Chrysanthemum</i>	219
Cianogénicos, glicósidos	258, 382
Ciclamina	281
Cicloalcanos	118
Cigarrillo, consumo	348-350
Cinamaldehído	513
<i>Cinchona</i>	12, 23, 178, 491-494, 537
<i>Cinnamomum</i>	159, 513, 516, 536
Citronela	208
<i>Citrus</i>	212, 253, 455, 469, 536
Clasificación de drogas	52
Clasificación de vegetales	61
<i>Claviceps</i>	184, 342, 537
Clavínicos, alcaloides	186
Clavo especia	19, 511, 553
Cloramfenicol	291, 294, 296
Clorofila	71, 75, 524
Coca	173, 315, 316, 494, 553
Cocaína	173, 176, 193, 494
Cocaminas	175
<i>Cochlearia</i>	571
Coefficiente de partición	399
<i>Coffea</i>	20, 176, 189, 496, 538
Comensalismo	64
Configuración y conformación	114, 121
<i>Colchicum</i>	189, 191, 330
Colchicina	189, 331, 538
<i>Cola</i>	538, 553
Colesterol	236, 239
<i>Commiphora</i>	569
<i>Conium</i>	173, 343, 538
Coniína	173, 191, 538
<i>Conopharingia</i>	186
Cornezuelo del centeno	184, 305, 342, 537, 554
<i>Cortinarius</i>	340
<i>Corylus</i>	564
<i>Coumarona</i>	246
<i>Crategus</i>	159, 566
<i>Crocus</i>	260, 538
Crocina	260
Cromatografía	402-420
líquido-líquido	405
adsorción	407
papel	407
copa fina	410
columna	412
intercambio iónico	415
gel	416
gaseosa	416

Cromatógrafo	417-419
Cromóforos	429
Cromonas	246
<i>Crotalaria</i>	175, 327
<i>Croton</i>	158, 330, 331
<i>Cucumis</i>	570
Cultivo de tejidos	88
Cumarinas	246, 466
<i>Curcuma</i>	538
Cusparina	178
Curare	21, 23, 178, 346, 538
<i>Cyclamen</i>	281, 327
<i>Cymbopogon</i>	208
<i>Cyperus</i>	24
<i>Cytisus</i>	181
Cysticina	318
Chalconas	254
<i>Chelidonium</i>	566
<i>Chenopodium</i>	208, 538
<i>Chondodendron</i>	178, 539
<i>Chondrus</i>	538
<i>Datura</i>	304, 314, 315, 343, 488, 539
<i>Daucus</i>	158, 525, 573
Denitrificación	30
Desecación	50, 360, 426
Desoxiazúcares	379
Determinación estructural molecular	426
Deterioro de drogas	49
Diastereoisomerismo	103
Diantronas	248
Digestión	65-67
<i>Dioscorea</i>	234, 343, 539
Diosgenina	234, 539
<i>Digitalis</i>	522, 539, 553
Digitonina	234
Diterpenos	212
Documentación bibliográfica	361
Dopamina	172, 191
Droga cruda	49
Drogas, operaciones con	49-52
<i>Dryopteris</i>	539
Ecgonina	175
Efedrina	172, 190
Elaboración de medicamento	445
Electroforesis	410
Elementos, abundancia	58
Elixir paregórico	317
Emabalaje de drogas	50
Emetina	327
Emulsina	528
Embudos de separación	401
Enantiomorfismo	103
Enantiotópicos	113
Enebro	566
Energía	57-59

Ensayos físico-químicos	384-388
Ensayos de pureza	388
Enzimas	85, 459, 528
<i>Ephedra</i>	172, 539
Equilibrio ecológico	33, 35, 36
<i>Equisetum</i>	566
Ergolinas	184, 194, 312
Eritromicina	291
Ergot	184
<i>Erythroxylon</i>	315, 540
Escopolamina	315, 489
Escualeno	215, 237, 239
Esclereidas	367
Espectro visible	72, 73
Espectroscopía electrónica	427-433
Espectroscopía infrarroja	433-437
Espectrometría de masas	443-444
Especias	19, 222
Espinaca	282
Espino cervical	566
Estado coloidal	59
Estabilización de tierras	50
Estereoquímica	99-126
Esteroides	225-240
nomenclatura	227
actividad óptica	228
clasificación	229
biosíntesis	236
screening	377-379
extracción	521
cromatografía	521
Esteroles	229, 378
Estilbenos	256
Estimulantes, bebidas	19
Estomas	368
Estreptomicina	260, 288, 293
<i>Eugenia</i>	511, 539
Eugenol	511-513
<i>Eucaliptus</i>	207, 208, 539
Eufol	215
<i>Eupatorium</i>	330
<i>Euphorbia</i>	343, 344
Evaporación	396
Examen macroscópico de drogas	361-365
Examen microscópico de drogas	365-371
<i>Exogonium</i>	517
Extracción, técnicas	394
Extracción simple	399
Extracción múltiple	401
Extractos, tipos	393
Extracto total	376, 393
Factor de separación	417
Factores que influyen la conducta	300
<i>Fagara</i>	327
Fagaronina	327
Faloidina	340
Falsificación de drogas	49

Farmacognosia	12, 47-49
Felandrenos	208, 209
Fenetilaminas	310
Fenantrénicos, alcaloides	180, 193, 198
Fenoles	245, 460 462-508
<i>Ferula</i>	159, 246, 540, 564
Fibras	366
Fibra cruda	389
Filtración	399
Fitocosmetología	561-573
Fitoterapia	531-559
Fitol	71, 212, 214
Fitosterolinas	229
Fitoquímica	48
Flavanos	253
Flavonoides	248, 250, 380, 462-464
Fluorescencia	389
Fraccionamiento de extractos	398
<i>Fraxinus</i>	246, 540
Fragmentación	365
<i>Foeniculum</i>	567
Forma Farmacéutica	40
Fosforencia	429
Fotolitotrofas, plantas	62
Fotoorganotrofas	63
Fotosíntesis	69-80
factores que la afectan	73
fases	74
fotofosforilización	75
síntesis	77
diferenciación fotosintética	79
<i>Fucus</i>	564
Fuego de San Antonio	342
<i>Fusidium</i>	236
<i>Galipea</i>	178
<i>Gaultheria</i>	159
Geninas cardiotónicas	229
Genisteína	253
Gengibre	212, 550, 553
<i>Gentiana</i>	540
Germacrenólidos	330
Giberelinas	214, 511
Ginkgetina	256
<i>Glicine</i>	229, 521
Glicoalcaloides	235
Glicocarotenoides	260
Glicósidos	241-266
estructura	243
características	244
función fisiológica	244
clasificación	245
flavonólicos	248
cianogenéticos	258, 471
tiocianáticos	258, 472
biosíntesis	261
extracción	459
valoración	460

Glucosa	141
Glucosinolatos	258
Gloria mañanera	312
<i>Glycyrrhiza</i>	215, 540
Gomas	149, 454, 554
<i>Gossypium</i>	182, 220, 540
Gramina	182
<i>Guajacum</i>	212
<i>Gyromitra</i>	341
Hábito de fumar	348-350
<i>Hamamelis</i>	271, 554, 567
Harringtonina	330
Hecogenina	233, 522
<i>Heimia</i>	318
Hellebrigenina	233, 331
<i>Helleborus</i>	233
Hemiterpenos	207
Hesperidina	253, 469
Heterotrofismo	62
<i>Hevea</i>	24
Hidrastina	498
Hiedra	567
Hidrocarburos alifáticos	217
Hinojo	567
<i>Hioscyamus</i>	175, 488, 541
Hiosciamina	175, 193, 314
Hioscina	175, 176
Hipnóticos	301
Hiperparasitismo	64
Hoja, tejido	367
<i>Holarrhena</i>	236
Hongo sagrado	312
Hongos venenosos	340-342
<i>Hordeum</i>	541
Hordenina	172
Hormonas esteroidales	236
<i>Humulus</i>	541, 568
<i>Hura</i>	344
<i>Hybiscus</i>	470
<i>Hydrastis</i>	180, 498, 501, 554
Ibogaína	317
Identificación taxonómica	360
<i>Ilex</i>	159, 541
<i>Illicium</i>	541, 565
Imbibición	60
Imidazol	186, 199
Índice de reducción enzimática	451
Indol	182
Indolaminas	182, 194
Indolalquilaminas	311
Indólicos, alcaloides	182-186, 196
Industria farmacéutica	39-43
Intermediario normal	84
Intoxicaciones	340-342
Inulina	148, 385
Investigación fitoquímica	359

Ironas (Ironas)	208
Ipeca	180, 537, 554
<i>Ipomea</i>	312
Iridiólidos	219
<i>Iris</i>	568
Irritabilidad	57
Isopentenilpirofosfato	219, 222, 237, 239
Isopreno	206
Isoquinolinicos, alcaloides	178, 193
Jabillo	344
<i>Jatropha</i>	158, 344
Jaborandi	186, 544, 553, 554, 568
<i>Juglans</i>	569
<i>Juniperus</i>	212, 541, 566, 572
Kanamicina	288
Kava-Kava	303, 553
<i>Krameria</i>	571
Lactonas	379, 465
<i>Lamium</i>	570
Lanosterol	215, 238, 239
Lapachol	247
Laurel	542
<i>Laurus</i>	542
Laurocerascina	258
<i>Lavanda</i>	208, 541, 568
Ley acción de masas	59
Leucoantocianidinas	273, 380, 381
Levadura de cerveza	548, 568
Licopeno	216, 525, 526
Lignina	258, 385, 453
Limoneno	208, 209
Limonoides	214, 510
Linalol	207, 209
Linamarina	258
<i>Liquidambar</i>	542
Lirio	568
<i>Lobelia</i>	542, 554
Lobelina	173, 542
<i>Lophophora</i>	178, 310
LSD	313
Lupeol	215
<i>Lupinus</i>	181
Lúpulo	26, 33, 541, 568
Luteolina	250
<i>Lycopersicum</i>	235
Llantén	545, 568
Macrólidos	291, 331
Maíz	18, 20, 136, 550
Maltosa	146, 452
<i>Malva</i>	569
Malvavisco	564
Maná	30
Mandelonitrilo	258
Manzanilla	159, 212, 553, 565
<i>Manihot</i>	12, 258, 543

Mapurite	327
Marcaje de compuestos	87
Marcha fitoquímica	420
<i>Marah</i>	331
Marihuana	303, 370-372
Materia médica	47
Mate	189
<i>Matricharia</i>	159, 565
Maytansina	331
Medicamento	49
Meliloto	569
Menta	208, 569
<i>Mentha</i>	205, 208, 210, 569
Mescalina	172, 190, 310
Metabolitos	83, 84
Métodos biológicos	51
Métodos fisicoquímicos	51
<i>Methysticodendron</i>	315
Microscopía	51
Micorriza	63
Milenrama	553, 569
Mirra	553, 569
Miristicina	217
Mirto	569
<i>Myristica</i>	302, 514
<i>Myroxylum</i>	543
Modificación racémica	111
Monocrotalina	327
Monosacáridos	141, 142, 385
Monoterpenos	207
Morfina	318
Mucilagos	389
Mucomicina	220
<i>Musa</i>	12, 19, 20, 172, 191, 312
Muscarina	340
Muscimol	340
Mutualismo	30, 63
Neomicina	290
Nerol	207, 209
Neuroléptico	302
<i>Nicotiana</i>	23, 173, 191, 347
Nicotina	173, 191, 347
N-Glicósidos	260
Nistatina	293
Nitrógeno, fijación	30
Nitrógeno, en alcaloides	167
Nódulos radicales	63
Nogal	569
Novobiocina	292
Nuez de agallas	271
Nuez Moscada	19, 302, 305, 514, 553
Ñongué	304, 314
Ofiobolinas	214
Oleandomicina	291
Olefinas	116
Olmo	570
611	

Procesos practicados a las drogas crudas	50
Producto natural	49, 84
Producto natural modificado	41
Productos técnicos	49
Protoberberinas	180
Protopinas	180
Protoplasma	59
Prularrasina	258
Prulaurasina	258
<i>Prunus</i>	158, 258, 528, 545
Pseudopelletierina	176
<i>Psilocybe</i>	312
Psicodislépticos	302
Psicolépticos	301
Psicotónicos	302
<i>Psychotria</i>	311
Ptalidoisoquinolinas	180
<i>Punica</i>	546
Purificación de sustancias	425
Purina	199
<i>Quassia</i>	215, 553
Quasina	215, 331
<i>Quercus</i>	250, 571
Quercetina	251
Quemferol	251
Quillaja	571
Quimiotaxonomía	127, 134
principios	130
aplicaciones	130
métodos utilizados	132
futuro y perspectivas	133
Quimiolitotrofos	62
Quimioorganotrofos	63
Quina	21, 23, 491, 571
Quinina	178, 491
Quinolina	178, 196
Quinonas	246, 464
Quiralidad planaria	122
Rábano	571
Ratania	571
<i>Rauwolfia</i>	186, 345, 546, 554
Reacciones biosintéticas	93-98
Reacciones de monosacáridos	142-145
Reacciones protoplasmáticas	58-61
Reactivos analíticos	583-590
Regaliz	215, 540, 554
Resonancia magnética nuclear	437
Remedios nativos	39, 40
Remolacha	31, 146
Resinas	387, 516
Respiración vegetal	65
Retama	347
<i>Rhamnus</i>	248, 546
<i>Rheum</i>	248, 345, 469, 547
Ribosa	141
<i>Ricinus</i>	346, 547

Ololiuqui	312
Onoto	217
Opio	317, 486-488
Orégano	543, 570
Orobol	253
Ortiga	199, 570
Osmosis	60
<i>Paneolus</i>	312
Papa	18, 20, 346
Papel, historia	24
<i>Papaver</i>	178, 180, 193, 316, 543
Parasitismo	64
<i>Paullinia</i>	544
Pectina	150, 358, 453, 454
<i>Peganum</i>	312
Pelletierina	173
Penicilinas	287, 289, 577-582
<i>Penicillium</i>	178
Pelos o tricomas	365
Pepino	570
Peptídicos, alcaloides	184
<i>Persea</i>	12, 563
<i>Peumus</i>	180, 545
Peyote o mezcal	305, 310
Pezgua	553
Picrotoxina	220
Pilocarpina	186, 544
<i>Pilocarpus</i>	186, 345, 544, 568
Pimienta	19, 303, 498, 544, 553, 554
<i>Pimpinella</i>	513, 544
Pinidina	173
<i>Pinus</i>	212, 545
<i>Piper</i>	303, 498, 544
Piperina	173, 498
Piretrinas	219, 554
Piridin-piperidínicos, alcaloides	173, 191
Pirrolidina	174, 176
Piscidia	553, 554
<i>Physostigma</i>	229, 544
<i>Plantago</i>	545, 568
Plantas antitumorales	323-336
Plantas, clasificación	340
Plantas, influencia sobre la civilización	15-26
Plantas superiores	342-347
Plantas psicoactivas	209-321
Plantas tóxicas	339-351
Plasmólisis	60
Plato teórico	416
Polen	368-370
<i>Podocarpus</i>	214, 330
Polienos	293
<i>Poligala</i>	546
Polimixina	288
Polisacáridos	146-149, 453
Politerpenos	217
<i>Populus</i>	246
Precursores biogénicos	89

<i>Rivea</i>	312
Roble	250, 571
Romero	547, 554, 571
<i>Rosa</i>	471, 571
<i>Rosmarinus</i>	547, 571
Ruibarbo	248, 345, 469, 547
<i>Ruta</i>	466, 547
Ruda	466, 547, 553
Rutina	466-468, 547
 Sabina	 572
Sacáridos	145
<i>Sacharum</i>	12, 20
<i>Sacharomyces</i>	548, 568
<i>Salix</i>	159, 246, 547, 572
<i>Salvia</i>	572, 547
<i>Sambucus</i>	258, 548, 572
<i>Santalum</i>	212, 553
<i>Sapindus</i>	346
<i>Saponaria</i>	572
Sapogeninas	233
Saponinas	259, 377, 378, 472, 521
Sauce	159, 246, 547, 553, 572
Sauco	258, 548, 572
Scilla	233
Screening farmacológico	396
Screening fitoquímico	376-383
Sen	248, 471, 535, 536, 554
<i>Senecio</i>	181
Separación fisicoquímica de grupos de sustancias	420
Serotonina	182, 313
Senósidos	248
Sesquiterpenos	212
Sesquiterpénlactonas	212, 510
Sesterterpenos	214
Simarubólidos	510
Síndrome de abstinencia	301
Sintomatología, psicotrópicos	322
Sinigrina	245, 259, 261
<i>Smilax</i>	233, 281, 473, 548
Solamarina	331
Solanina	489
<i>Solanum</i>	18, 159, 235, 331, 346, 489
Solventes elutrópicos	405
<i>Scophora</i>	318
Soya	521
<i>Spinacia</i>	282
<i>Streptomyces</i>	288-291
<i>Strophanthus</i>	549, 553
<i>Strychnos</i>	178, 186, 346, 548
<i>Styrax</i>	548, 565
Sublimación	399
Suerte comercial	59
Susceptibilidad a plantas venenosas	339
 Tabaco	 21, 23, 173, 191, 194, 347, 350
<i>Tabernomontana</i>	186
<i>Tamarindus</i>	471
Taninos	267-276

características	269
clasificación	270
galotaninos	271
elagitaninos	271
biosíntesis	273
actividad terapéutica	273
screening	381
detección	387
extracción	526
Taraxacum	215
Tártago	346, 547, 554
Taxifolina	253
Té	21, 22, 189, 494, 572
Técnicas extractivas	394
Técnicas microquímicas	375
Teonacatl	312
Terpenos	206-217
isopreno	206
monoterpenos	207-212
sesquiterpenos	212
diterpenos	212
sesterterpenos	214
triterpenos	215
tetrapernos	215
politerpenos	217
biosíntesis	219
extracción	509
Terpénicos, alcaloides	188, 191
Tetraciclinas	291
Tetrandrina	327
Thalicarpina	327
<i>Thalictrum</i>	327
<i>Thea</i>	22, 189, 494, 549
<i>Theobroma</i>	22, 311, 549
<i>Thuja</i>	208, 573
<i>Thymus</i>	514, 549, 573
Tiempo de retención	416
<i>Tilia</i>	549, 572
Tilo	549, 553, 572
Timol	514-516
Tirotricina	288
Tolú	543
Tomillo	514, 549, 573
Tóxicas, plantas	339-351
Toxicomanía	301
<i>Toxicodendron</i>	347
Toxiferinas	186
Tóxicos, tipos	339
Transferencia acíclica	76
Transpiración vegetal	61
Trigo	20, 563
<i>Triticum</i>	563
Tropano	176
Tropina	175, 191
<i>Tulipa</i>	283
Turgor	60
Ubiquinona	246

<i>Ulmus</i>	570
<i>Urginea</i>	549
<i>Urtica</i>	199, 570
Utilidad de las plantas	29-36
Usos tecnológicos de plantas	33
Utilidad terapéutica de las plantas	40, 531-554
Uva Ursi	246, 553
<i>Valeriana</i>	205, 207, 550, 553, 554
<i>Vanilla</i>	159, 246, 550, 553
Vanillina	246
Vasos, tipos de	367
Veratro	235, 554
<i>Veratrum</i>	235, 550
Veratrina	235, 550
Verónica	573
<i>Vinca</i>	186, 325
Vinblastina	325
Vincristina	325
<i>Viola</i>	311
<i>Vitis</i>	158
Volumen de retención	416
Withaferina	331
Xantina	189, 199, 202
Xantidrol	590
Xantofilas	216
Yajé	312
Yakee	311
Yerbamora	346
Yohimbe	553
Yopo	311
<i>Yucca</i>	233
Zanahoria	158, 525, 573
Zarzaparrilla	233, 281, 553
<i>Zea mays</i>	18, 20, 550
Zimosterol	237, 238
<i>Zingiber</i>	212, 550
<i>Zygadenus</i>	235